

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

année 1913

N^o 276

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **Henri GUGGENHEIM**

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Travail de la Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
de la Faculté de Médecine de Paris

DE

LA LYMPHOGRANULOMATOSE

ET DE SES RAPPORTS

AVEC

LES AUTRES LÉSIONS SYSTÉMATISÉES DE L'APPAREIL HÉMATOPOIÉTIQUE

Président : M. GAUCHER, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23. PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1913

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

— année 1913

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **Henri GUGGENHEIM**

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Travail de la Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
de la Faculté de Médecine de Paris

DE

LA LYMPHOGRANULOMATOSE

ET DE SES RAPPORTS

AVEC

LES AUTRES LÉSIONS SYSTÉMATISÉES DE L'APPAREIL HÉMATOPOIÉTIQUE

Président : M. GAUCHER, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL.
Pathologie chirurgicale.	TEISSIER.
Anatomie pathologique.	LEJARS.
Histologie.	PIERRE MARIE.
Opérations et appareils.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	HARTMANN.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	MARFAN.
Médecine légale.	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée	LETULLE.
	ROGER.
	DEBOVE.
Clinique médicale.	LANDOUZY.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	HUTINEL.
Maladies des enfants.	GILBERT BALLET
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEJERINE.
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE DELBET.
Clinique chirurgicale.	QUENU.
	RECLUS.
	N....
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
	BAR.
Clinique d'accouchements.	PINARD.
	RIBEMONT-DES-SAIGNES.
Clinique gynécologique.	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrévés en exercice.

MM.			
BALTHAZARD	DUVAL (PIERRE)	LENORMANT	PROUST
BERNARD	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GREGOIRE	LERI	RETTERER
BRINDEAU	GUENIOT	LOEPER	RICHAUD
BROCA (ANDRÉ)	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	JOUSSET (ANDRÉ)	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	LABBÉ (MARCEL)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LAIGNEL-LAVAS.	NOBÉCOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	TINE	OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE	LECÈNE	OMBREDANNE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur E. GAUCHER

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'hôpital Saint-Louis

Hommage de profonde reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat

M. le professeur RECLUS
Membre de l'Académie de Médecine

M. le D^r RÉNON
Professeur agrégé, médecin de l'hôpital de la Pitié

Internat provisoire

M. le D^r BRAULT
Médecin de l'hôpital Lariboisière

M. le D^r NAGEOTTE
Ancien médecin de l'hospice de Bicêtre
Professeur d'anatomie générale au Collège de France

Internat

M. le D^r HIRTZ
Médecin de l'hôpital Necker

M. le D^r AVIRAGNET
Médecin de l'hôpital Bichat

M. le D^r PISSAVY
Médecin des Hôpitaux

M. le D^r MATHIEU
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

M. le D^r TROISIER
Médecin honoraire de l'hôpital Beaujon
Membre de l'Académie de Médecine

M. le professeur GAUCHER

**MM. les D^{rs} MILIAN, A. SCHWARTZ, SERGENT,
E. et F. TERRIEN**

DE
LA LYMPHOGRANULOMATOSE
ET DE SES RAPPORTS

AVEC
LES AUTRES LÉSIONS SYSTÉMATISÉES DE L'APPAREIL HÉMATOPOIÉTIQUE

HISTORIQUE

On trouve dans l'ouvrage de *Morgagni* (1) des descriptions qui se rapportent vraisemblablement à l'affection qui fait l'objet de cette étude.

Craigie (2) (1828) fait également allusion à des cas de ce genre.

Hodgkin (3) (1812) réunit sept observations de malades ayant présenté simultanément des engorgements ganglionnaires multiples et une augmentation de volume de la rate. Il est certain que les faits cliniques ainsi

1. *Morgagni. De sedibus et causis morborum*, 1761. Epist. 68.

2. *Craigie. Elements of general and pathological anatomy*, 1828, p. 250.

3. *Hodgkin. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen, Méd.-Chir. transact.*, 1832, vol. XVII, p. 68.

groupés étaient des plus hétérogènes : un ou deux de ces cas rentrent peut-être dans le cadre de la lymphogranulomatose. Les autres ont trait vraisemblablement les uns à la lymphadénie leucémique, les autres à la lymphadénie sans leucémie ; il est même possible que l'auteur ait englobé des faits de tuberculose à tumeurs ganglionnaires multirégionales.

Il n'en est pas moins vrai que Hodgkin a eu le mérite d'attirer l'attention sur cette atteinte simultanée des ganglions lymphatiques et de la rate : il a donc posé les fondements sur lesquels on devait édifier plus tard l'ensemble des affections systématisées du tissu lymphopœïétique.

Lorsqu'en 1845 *Virchow* eût découvert la leucémie il sembla, pendant une dizaine d'années que tous les faits de l'ordre de ceux observés par Hodgkin dussent ressortir à la nouvelle « maladie ».

Ce n'est en effet qu'en 1856 que *Bonfils* (1), et presque en même temps, *Wilks* (2) établissent qu'il existe des cas d'hypertrophie simultanée des ganglions et de la rate sans augmentation du nombre des globules blancs. Bonfils désigne ces faits sous le nom de *cachexie sans leucémie*, Wilks emploie le terme de *maladie d'Hodgkin*.

Il nous paraît nécessaire d'ouvrir une parenthèse, au milieu de cet exposé historique, pour dire que l'on ne sau-

1. *Bonfils*. Réflexions sur un cas d'hypertrophie ganglionnaire générale (cachexie sans leucémie), Soc. méd. d'observation de Paris, 1856.

2. *Wilks*. Cases of a peculiar enlargement of the lymphatic glands frequently associated with disease of the spleen, *Guys Hospital reports*, 1856, vol. II, p. 114.

rait trop regretter que ce nom ait fait fortune. Il a été appliqué successivement à toutes les affections systématisées de l'appareil hématopoïétique, voire même à des cas de sarcomes ganglionnaires avec métastases vraies, tumeurs malignes indiscutables qui n'ont aucun rapport avec les lésions systématisées.

La question ne progressa guère pendant les années qui suivirent le travail de Bonfils. *Wunderlich* (1) (1858) intitule ces faits « Hyperplasie ganglionnaire multiple, progressive ». *Virchow* (2) (1863) les réunit sous le nom de lymphosarcome.

En 1865 *Cohnheim* (3) crée le terme *pseudo-leucémie*. Il entend l'appliquer à une affection qui ne diffère ni cliniquement, ni anatomiquement de la leucémie mais qui ne s'accompagne pas d'augmentation du nombre des globules blancs du sang.

Wunderlich (4) définissant à son tour (1866) la pseudo-leucémie : affection ressemblant en tous points à la leucémie mais ne présentant pas d'altération caractéristique du sang.

Dès cette époque il fait remarquer que l'on groupe sous le nom de pseudo-leucémie des faits disparates, en particulier des cas de tuberculose et de syphilis ganglion-

1. *Wunderlich*. Zwei Fälle von progressiver multipler Lymphdrüsenhypertrophie *Arch. f. physiol. Heilk*, 1858, t. XVII, p. 123.

2. *Virchow*. Die krankhaften Geschwülste, 1863, t. II, p. 555 et 729.

3. *Cohnheim*. Ein Fall von Pseudoleukæmie. *Virchows. Arch.*, 1865, t. XXXIII, p. 451.

4. *Wunderlich*. Pseudo-leukæmie, Hodgkinsche Krankheit oder multiple Lymphadenome ohne Leukæmie *Arch. f. Heilk*, 1866, t. VII, p. 531.

naire à foyers multiples qui doivent être disjoints de la pseudo-leucémie.

La définition de Cohnheim, contrairement à la critique que la plupart des historiens lui ont injustement adressée, ne manquait pas de précision. Par contre, les auteurs qui suivirent sont responsables de la confusion qui a régné dans cette question pendant plus de trente ans. Ils prirent l'habitude d'appliquer l'expression pseudo-leucémie à tous les faits d'engorgements ganglionnaires multiples avec ou sans splénomégalie dans lesquels l'augmentation du nombre des globules blancs faisait défaut.

Ainsi le terme pseudo-leucémie, dévié du sens que Cohnheim lui avait attribué, devint synonyme de Hodgkin's disease.

En France, l'état de la question n'était guère plus avancé. Les cas les plus disparates (tuberculose multi-ganglionnaire, sarcomes, lymphosarcomatoses, lympho-granulomatoses) étaient englobés sous le nom d'*adénie* (Trousseau (1) 1866).

L'analogie des signes cliniques et l'insuffisance des examens anatomiques expliquent que le problème n'ait pas progressé pendant de longues années. Cependant, en Allemagne, l'histologie pathologique venait de prendre son essor sous l'impulsion de Virchow. Nous voyons alors les anatomo-pathologistes joindre leurs efforts à ceux des cliniciens et néanmoins la question ne progresse guère. Si les cliniciens avaient le tort d'englober sous une dénomination commune des faits disparates, les histopathologistes de cette période péchaient par le défaut inverse : ils décrivaient sous les noms les plus divers

1. Trousseau. *Cliniques de l'Hôtel-Dieu de Paris*, 1866.

des lésions qui n'étaient pas toujours dissemblables. Ainsi, les divergences dans l'interprétation des lésions histologiques devinrent un nouveau facteur de confusion. Virchow qualifie ces lésions de lymphosarcome, Billroth (1) (1869) parle de lymphomes malins, Langhans (2) (1872) de lymphosarcome malin. Schulz (3) croit y reconnaître un carcinome réticulé. Orth (1887) emploie le terme lymphadénome malin aleucémique.

Fabian estime que dès cette époque certains auteurs anglais avaient le pressentiment que le groupe Hodgkin's disease manquait d'homogénéité. C'est possible. En effet, Murchison (4) (1869), Greenfield (5) (1878) pensent que dans certains cas on se trouve en présence « d'une sorte d'inflammation chronique ».

1. Billroth. Über die feinere Struktur der medullären Geschwülste *Virchows Archiv.*, t. XVIII, p. 82. Billroth. Neue Beobachtungen über die feinere Struktur pathologisch veränderter Lymphdrüsen. *Virchows Archiv.*, t. XXI, p. 423.

2. Langhans. Das maligne Lymphom *Virchows Archiv.*, 1872, t. LIV, p. 509.

3. Schulz R. Klinisch-anatomische Betrachtungen über das « Desmoidkarzinom » *Arch. f. Heilkunde*, 1874, t. XV, p. 193.

4. Murchison. Lymphatic new formations in the liver, with enlargement of the spleen. *Transact. of the path. soc. of London*, 1869, t. XX, p. 198. Murchison and Sanderson. Case of lymphadenoma of the lymphatic system spleen, liver, lungs, heart, diaphragm, dura mater, etc. *Transact. of the path. soc. of London*, 1870, t. XXI, p. 372.

5. Greenfield. Specimens illustrative of the pathology of lymphadenoma. *Transact. of the path. soc. of London*, vol. XXIX, 1878, p. 372.

Mais c'est à *Bard* (1) (1888) et à son élève *Guillermet* (2) (1890) que revient le mérite d'avoir montré que le groupe des « lymphadénies non leucocythémiques » doit être démembré en deux sous-groupes : les cancers des ganglions lymphatiques d'une part, *l'adénie infectieuse* d'autre part. Cependant, la description qu'ils donnèrent des lésions histologiques de l'adénie infectieuse devait être bien insuffisante puisque *Besançon et Griffon* (3) décrivirent en 1899 sous le nom de *lymphadénome métatypique* une lésion d'un type qui leur paraissait inconnu. Or, le lymphadénome métatypique n'était autre que la substratum anatomique de l'adénie infectieuse. Ces auteurs auraient certainement songé à rapprocher ces faits si le caractère inflammatoire de la lésion, très net cependant, les avait frappé davantage.

Tandis qu'en France l'ancienne adénie de Trousseau était démembrée, tandis qu'un type pathologique nouveau, l'adénie infectieuse, était séparé des « cancers des ganglions » (*Bard*), les auteurs allemands continuaient à ranger sous la rubrique pseudo-leucémie tous les faits de tuméfaction adéno-splénique aleucémique alors même qu'ils présentaient une analogie clinique assez lointaine avec la leucémie. Seule la tuberculose ganglionnaire « évoluant sous le masque de la pseudo-leucémie », avait été isolée du groupe confus de la pseudo-leucémie grâce

1. *Bard*. De la leucocythémie considérée comme le cancer propre du sang *Lyon médical*, 1888.

2. *Guillermet*. De l'adénie. Sa nature infectieuse. *Thèse Lyon*, 1890.

3. *Besançon et Griffon*. Lymphadénome ganglionnaire métatypique. *Soc. anat. de Paris*, 30 juin 1899.

aux travaux de *M. Askanazy* (1) (1888), et de *Weishaupt* (2) (1891).

Aussi Virchow pouvait-il écrire en 1892 que « la pseudo-leucémie est un pêle-mêle où les auteurs ont accumulé tous les cas qu'ils se reconnaissaient incapables de classer ».

Cette critique était justifiée mais il convient de faire remarquer que Virchow lui-même n'a guère contribué à élucider le problème nosographique des hypertrophies ganglio-spléniques non leucémiques. Son *lymphosarcome* n'était rien moins qu'une entité morbide ; c'était un groupe fort hétérogène qui comprenait en majeure partie des lymphosarcomatoses (du type Kundrat) mais aussi des granulomatoses et même des sarcomes alvéolaires d'un ganglion avec métastases secondaires.

C'est aux écoles d'Ehrlich et de Paltauf que revient le mérite d'avoir dégagé de la maladie d'Hodgkin (= pseudo-leucémie des Allemands = adénie de Trousseau) trois types histo-pathologiques nettement individualisés. Au seuil de cette période féconde, trois noms doivent être inscrits : ceux de Kundrat, de Pinkus, de Sternberg.

Kundrat (3) isole en 1893 un nouveau type anatomoclinique ; malheureusement il lui donne le nom de

1. *M. Askanazy*. Tuberkulöse Lymphome unter dem Bilde der febrilen Pseudoleukæmie verlaufend. *Zieglers Beitr. z. path. Anat.*, 1888, t. III, p. 411.

2. *Weishaupt*. Ueber das Verhæltis von Pseudoleukæmie und Tuberkulose. *Arb. a. d. Gebiet. d. path. Anat. u. Bakt.*, 1891, t. I, p. 194.

3. *Kundrat*. Ueber Lymphosarkomatosis. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1893, p. 311.

lymphosarcomatose. Par ce terme l'auteur voulait indiquer tout à la fois le caractère infiltrant et destructeur du processus et le fait que le point d'attaque est représenté, dans cette affection, non par un ganglion isolé mais par un groupe ganglionnaire. La lésion est d'emblée multifocale; il ne s'agit pas ici d'une tumeur solitaire d'un ganglion qui se généralise ensuite par voie métastatique. Or, nous verrons plus loin que cette appellation qui paraît impliquer l'idée de tumeur maligne vraie ne peut être justifiée, avec toute la rigueur désirable, par l'étude des caractères biologiques de l'affection. Rarement l'Histoire nous montre avec autant de netteté que dans le cas présent la fâcheuse influence qu'une dénomination mal choisie peut avoir sur le sort d'un type anatomo-clinique qui avait été isolé à juste raison.

L'observation ultérieure devait mettre en évidence des faits de lymphadénomatose *généralisée* typique (c'est-à-dire d'hyperplasie réticulo-lymphocytaire généralisée du tissu hématopoïétique) qui, par leur évolution agressive, présentaient une grande analogie biologique avec l'affection ganglionnaire progressive mais non généralisée que Kundrat venait d'individualiser. Dès lors, il n'y avait pas moins de raisons d'appliquer le terme « lymphosarcomatose » à ces cas de lymphadénomatose généralisée d'allure d'emblée ou secondairement infiltrante. Et, de fait, c'est ce qui arriva. La même expression servit désormais à désigner deux ordres de faits qu'il eût importé de maintenir séparés, en dépit des formes de transition que la littérature de ces dernières années a pu enregistrer. Ainsi la question de la maladie de Kundrat qui semblait assez claire il y a une di-

zaine d'années s'est notablement obscurcie par la suite.

C'est d'ailleurs un fait de constatation banale que les observations, en se multipliant, mettent en évidence la fragilité de types morbides dont l'individualisation semblait, à l'origine, constituer un progrès considérable. En pathologie, comme dans toutes les branches des sciences naturelles, les faits s'enchaînent et s'enchevêtrent avec une telle complexité que plus on avance dans leur connaissance plus on s'aperçoit qu'ils échappent à nos méthodes de systématisation et plus on se rend compte combien il est difficile de satisfaire tout à la fois à la vérité et à la clarté.

Pinkus (1898-1899) attira l'attention sur la formule sanguine de ces cas de tuméfaction de la rate et des ganglions dont les lésions anatomiques sont semblables à celles de la « leucémie lymphoïde » mais qui ne s'accompagnent pas de leucémie. A ces faits caractérisés cliniquement par une lymphocytose relative, il donna le nom de *pseudoleucémie vraie*.

On apprit ensuite que si la formule sanguine pouvait rester telle jusqu'à la mort, la pseudo-leucémie de *Pinkus* est parfois le premier stade d'une leucémie (leucémie latente). Enfin *Türk*, *Grawitz*, *Naegeli* démontrèrent que la même lésion (hyperplasie diffuse de tout l'appareil lymphatique) pouvait être observée sans que le sang présentât la moindre modification qualitative. [C'est l'aleucémie de *Pappenheim*, l'adénie aleucémique de *Naunyn* la lymphomatose alymphémique de *Türk*, la lymphadénose aleucémique de *Schridde* et de *Naegeli*].

La « pseudo-leucémie » de *Pinkus* et l'« aleucémie » perdaient ainsi tout droit à une situation autonome dans la classification nosologique et apparaissaient comme

étant de simples variétés de lymphadénomatose (lymphad. subleucémique et aleucémique).

Tel était l'état de la question lorsque Paltauf et Sternberg vinrent montrer que la plupart des « pseudo-leucémies » des cliniciens allemands (« adénies » des français) relevaient non pas d'une lymphadénomatose sub ou aleucémique mais d'un processus inflammatoire très particulier, essentiellement différent de celui dont dépend la « leucémie lymphoïde ».

C'est *Paltauf* (1897) qui attira l'attention sur cette affection. Un an au plus tard son élève *Sternberg* précisa l'histologie de cette lésion dans un remarquable mémoire et il la désigna sous le nom de *tuberculose atypique* (*eigenartige Tuberkulose*) de l'appareil lymphatique évoluant sous le masque de la pseudo-leucémie. Ce titre — nous le verrons — était assez mal choisi. Il n'en est pas moins vrai qu'un type histopathologique nettement circonscrit venait d'être isolé du chaotique syndrome d'Hodgkin, pêle-mêle dans lequel les cliniciens se débattaient depuis quarante ans et que des savants de la valeur de Virchow n'avaient pu tirer au clair. Le nom de *maladie de Paltauf-Sternberg* proposé par certains auteurs serait donc parfaitement justifié au point de vue historique (1), mais le terme *lymphomatose granulomateuse* est préférable car il exprime le caractère dominant de la lésion et il ne préjuge pas d'une question fort dé-

1. L'adénie infectieuse décrite par Bard et Guillermet dès 1888-1890 se rapportait selon toute vraisemblance aux faits étudiés en 1898 par Paltauf et Sternberg. Mais nous devons reconnaître que la description histologique des auteurs lyonnais était insuffisante.

licate : celle de savoir si l'on est en présence d'une entité morbide vraies ou d'une réaction histologique relevant de causes pathogènes diverses.

Tous les anatomo-pathologistes vinrent confirmer la description de l'entité histopathologique nouvelle. Parmi les auteurs qui se sont appliqués à la perfectionner le nom de *Benda* mérite d'être retenu. Dans une communication sur « l'histologie des tumeurs pseudo-leucémiques » faite en 1904 au Congrès des pathologistes allemands, Benda mit en évidence les traits caractéristiques de la lésion tels qu'ils résultaient d'une analyse histologique précise. Il montra qu'il s'agit d'un « tissu de granulation particulier qui, par son aspect histologique, se rapproche des néoplasies malignes ». Ayant ainsi séparé l'élément constant de la lésion de l'élément contingent que représentent les follicules tuberculeux, il proposa de la désigner par le terme *granulome malin*. La description de Benda servit de base à tous les travaux ultérieurs.

Si les pathologistes furent à peu près unanimes à reconnaître le type histologique nouveau, des divergences sensibles se manifestèrent dans l'appréciation du rôle étiologique de la tuberculose.

Ce qui avait décidé Paltauf et Sternberg à établir un rapport direct de cause à effet entre la tuberculose et la lésion particulière qui faisait l'objet de leur mémoire c'est que, dans cette première série de cas, ils trouvèrent 8 fois sur 13 des lésions tuberculeuses typiques associées à la granulomatose. Au cours des années qui suivirent on publia un certain nombre de cas qui parurent confirmer l'opinion de Sternberg. Les observations de Crowder (1900), de Ferrari et Cominotti (1900),

de Steinhaus (1903), de Schur (1903), de Hitschmann et Stross (1903) concernent en effet des lésions mixtes (granulomateuses et tuberculeuses). Mais dès 1901 de nombreuses voix s'élevèrent contre la conception par trop absolue des auteurs viennois. Clarke et Butlin (1901) en Angleterre, D. Reed (1902) et Longcope (1902-1903) en Amérique rapportèrent des observations dans lesquelles la lésion inflammatoire décrite par Sternberg se trouvait à l'état de pureté, sans trace de tuberculose contiguë ou à distance. Dans les discussions qui eurent lieu en 1901 à la société de pathologie de Londres l'opinion générale fut que la tuberculose était étrangère à l'étiologie de la « maladie d'Hodgkin », qu'elle pouvait compliquer cette dernière affection, mais qu'il s'agissait d'une simple coïncidence. En 1904 Benda émit une opinion éclectique : il estime que le rôle du bacille tuberculeux ou de ses toxines dans la genèse de cette lésion doit être prépondérant mais qu'il ne lui appartient pas exclusivement : le processus serait dû « non pas à un agent spécifique mais aux toxines modifiées ou atténuées de germes divers ». A deux reprises, en 1904 puis en 1909, Sternberg fit remarquer que l'observation d'une nouvelle série de faits l'obligeait à reconnaître qu'il s'était par trop avancé en qualifiant de « tuberculose particulière » la lésion ganglionnaire isolée par lui en 1898. Cependant, il maintint en partie sa conception première, en ce sens qu'il déclara ne pouvoir se défendre de l'impression qu'il existe une relation entre la tuberculose et le processus inflammatoire chronique que l'on désignait désormais sous le nom de *granulomatoze maligne* (Benda, Pappenheim).

De l'ensemble des faits publiés de 1898 à 1909 il était

malaisé de dégager une conclusion précise. D'une part la fréquence des cas mixtes, moins considérable que ne l'eussent fait prévoir les observations fondamentales de Sternberg, continuait à ne pas être négligeable. D'autre part, il fut acquis que, dans la plupart des cas de lymphogranulomatose, la tuberculose ne pouvait être décelée ni par l'examen histologique, ni par les méthodes bactériologiques. Le champ restait donc ouvert à toutes les hypothèses.

Chiari et son élève *Yamasaki* (1904), considéraient la maladie de Paltauf-Sternberg comme une entité anatomo-clinique sans rapport étiologique avec la tuberculose mais prédisposant à cette dernière. Il s'agit, disent ces auteurs, d'« une infection chronique spéciale qui doit être séparée de la tuberculose, de la syphilis, de la lymphosarcomatose, de la leucémie lymphatique et des tumeurs malignes vraies ».

Schmincke, dans la thèse de son élève *Kirchner* (1908), s'élève contre la théorie de la nature tuberculeuse de l'affection. Il estime que « diverses infections chroniques de virulence peu marquée peuvent produire les altérations histologiques qui caractérisent le granulome de l'appareil lymphatique.

Warnecke (1905), *Sternberg* émirent l'hypothèse du *virus tuberculeux modifié* ; d'autres auteurs, afin de mettre leur théorie en harmonie avec les données de l'expérimentation (échec habituel de l'inoculation), parlèrent de *tuberculose atténuée* (Türk) ou de *paratuberculose*.

Jusqu'en 1910 cette théorie du virus tuberculeux atténué ou atypique restait une vue de l'esprit.

Certains travaux de laboratoire entrepris dans ces trois dernières années ont paru donner quelque con-

sistance à cette hypothèse et tendent à produire un revirement en faveur de la conception de Sternberg. Ce sont, d'une part, les recherches expérimentales de *Lichtenstein et Kling* qui disent avoir reproduit chez le cobaye les lésions typiques du granulome malin par inoculation de cultures pures de bacilles tuberculeux. Ce sont, d'autre part, les travaux bactérioscopiques de *Fraenkel et Much* qui ont démontré, grâce au procédé à l'antiformine et à la coloration par le Gram renforcé, que l'on trouve très souvent dans les granulomes malins, des bactéries réduites à l'état de granules. Ces granules qui résistent au Gram mais non à la décoloration par les acides ne peuvent être différenciés morphologiquement des formes granuleuses du bacille de Koch.

Sans vouloir entreprendre l'étude critique de ces faits dans cet exposé historique, nous tenons à faire remarquer qu'à l'heure actuelle la nature paratuberculeuse de la lymphogranulomatose reste aussi douteuse qu'il y a trois ou quatre ans.

Nous verrons, en effet, dans le cours de ce travail, qu'alors même que le rôle étiologique des granules de Fraenkel-Much serait démontré, on ne saurait se prononcer au sujet de leurs rapports avec les formes granuleuses du bacille tuberculeux. Quant aux expériences de Lichtenstein et Kling, elles sont bien surprenantes. De l'avis de tous ceux qui se sont occupés d'expérimentation à l'aide de cultures de bacilles tuberculeux, elles ont besoin d'être contrôlées.

Nous voyons, en résumé, que la difficulté du problème est telle qu'à l'heure actuelle, quinze ans après le travail fondamental de Sternberg, la question du rôle de

la tuberculose dans l'étiologie de la lymphogranulomatose est loin d'être tranchée. Les divergences des auteurs sont encore considérables.

Fraenkel et *Much* pensent que la granulomatose est une entité morbide due à une bactérie granuleuse qui est peut-être voisine du bacille tuberculeux. *Sternberg* croit à l'action d'un virus tuberculeux modifié, tout en reconnaissant que cette étiologie n'est pas démontrée.

Pour *Pappenheim*, le type histopathologique de la lymphogranulomatose ne représente pas une unité étiologique et nosographique; la tuberculose semble y jouer un rôle partiel, mal défini d'ailleurs.

Fabian, plus affirmatif et peu exigeant, divise l'affection en « trois formes : tuberculeuse, syphilitique et cryptogénétique ».

Nous devons applaudir aux paroles prudentes de *Naegele* (1912) qui estime que l'on a tendance à exagérer le rôle de la tuberculose.

Signalons enfin que *Palttauf* qui fut l'un des parrains de l'« eigenartige Tuberkulose » renonce, à l'heure actuelle (1912) à la théorie de la nature tuberculeuse, paratuberculeuse ou toxi-tuberculeuse.

K. Ziegler (1911) repousse également l'étiologie tuberculeuse ; il s'agit, selon lui, d'une entité anatomique et étiologique due à un agent spécifique encore inconnu.

L'attention des auteurs, absorbée par ces discussions d'ordre étiologique, ne se porta guère sur la partie clinique de la question.

Schur (1903) essaya, le premier d'esquisser le tableau clinique de l'affection. *Hitschmann* et *Stross* (1903) firent le diagnostic pendant la vie du malade. *Zuppinge* (1904)

puis *Lehndorff* (1906) étudièrent la lymphogranulomatose de l'enfant.

Naegeli, *Fraenkel*, *Hirschfeld* et *K. Ziegler* sont les cliniciens qui, par leurs observations méthodiques, ont contribué le plus efficacement à superposer une description clinique à la lésion lymphogranulomateuse.

Cependant l'étude symptomatologique est loin d'être faite ; elle est à peine ébauchée. On doit se demander, il est vrai, s'il est possible de pousser plus avant la schématisation des faits cliniques. En ce qui concerne le groupe des affections systématisées de l'appareil lymphatique, les descriptions d'ensemble trop « finies » présentent plus d'inconvénients que d'avantages.

L'étude hématologique a été négligée pendant de longues années. *Hutchinson* (1904), se demandant s'il existe une formule caractéristique de la lymphogranulomatose, constate que le nombre des examens de sang complets, pratiqués selon les méthodes modernes, n'est pas encore suffisant pour conclure, et *Hess* faisait encore la même réflexion trois ans plus tard.

Vaquez et *Ribierre* (1900) semblent avoir été les premiers à relever l'importance de la leucocytose polynucléaire et à mettre en relief les particularités que cette réaction sanguine présente dans l'affection qui fait l'objet de cette étude.

Au contraire *Longcope* (1903), *Muir* (1905), *Ruffin* (1906), tout en constatant la fréquence de l'hyperleucocytose polynucléaire, n'y attachaient aucune importance diagnostique, car ils admettaient qu'elle était liée à des infections secondaires (tuberculeuses ou autres).

En Allemagne, c'est *Schur* (1903) qui semble avoir attiré l'attention sur la fréquence de la polynucléose.

Naegeli insista en 1907 sur l'importance de cette leucocytose qui « représente la réaction biologique liée au processus inflammatoire de la granulomatose ».

Enfin *Lehndorff* (1908) et *Fraenkel* (1910) ont contribué à faire apprécier les services que l'hématologie peut rendre, dans certains cas, au diagnostic clinique de la maladie.

Fabian (1910) a fait un relevé aussi complet que possible des résultats hématologiques consignés dans les publications des différents pays.

*
* *

La maladie de Paltauf-Sternberg n'a donné lieu qu'à deux travaux d'ensemble. *Fabian* (1911) a publié sur ce sujet une revue succincte mais très bien faite.

A aucun moment il ne sort du cadre de la question. On ne saurait en dire autant de la monographie plus détaillée de *K. Ziegler* (1911).

Certes, on doit à cet auteur la relation de quinze observations personnelles (1) très complètes, une étude histologique plus approfondie que celle de *Fabian* et une série de planches excellentes. Malheureusement *Ziegler* s'est laissé entraîner par son sujet et il a eu le tort de vouloir ramener tout à la « maladie d'Hodgkin ».

Un grand nombre d'observations que *Z...* a voulu faire rentrer dans le cadre de son sujet n'appartiennent sûrement pas à la lymphogranulomatose. Sa « forme ostéo-périostique » de la lym-

1. Ce nombre est considérable étant donné la rareté de la maladie.

phogranulomatose est entièrement édifiée à l'aide d'observations qui se rapportent aux *myélomes multiples des os* et n'ont rien de commun avec la granulomatose de l'appareil lymphatique. Certaines observations qu'il range sous le titre de « forme splénique » sont également étrangères à la maladie de Sternberg. Bien que Z... entende donner au terme *maladie d'Hodgkin* la signification que lui attribue Chiari, il englobe en outre dans son travail des cas de *lymphosarcomatose du type Kundrat* (ex. obs. de Bing).

Il admet une forme *purement hyperplastique* de mal d'Hodgkin, ce qui revient à fusionner la lymphogranulomatose et la *lymphadénomatose aleucémique*.

Or, tous les efforts des anatomo-pathologistes ont consisté à montrer que ces deux lésions devaient être séparées. Le *mycosis fongoïde* devient pour K. Ziegler la « forme cutanée » de la maladie d'Hodgkin ! Il admet également que certains cas de *syndrome de Mikulicz* ressortissent à la lymphogranulomatose, ce qui est plus que douteux.

En somme, K. Ziegler, dans son désir de faire ressortir l'importance de son sujet, n'a pas su éviter l'écueil d'y englober des faits fort disparates.

En supposant que cette manière de concevoir la « maladie d'Hodgkin sensu strictiori » arrive à se généraliser nous ne tarderions pas à être ramenés au chaos de l'ancienne pseudo-leucémie.

• •

En France, les cas qui se rapportent à la lymphomatose granulomateuse ont été publiés sous les noms les plus divers. Même si l'on retient toutes les observations

qui *pourraient* rentrer dans le cadre de cette affection, on est surpris par le petit nombre des faits de ce genre.

Se rapportent *certainement* à la lymphogranulomatose :

Les observations de Bezançon et Griffon (*lymphadénome gangl. métatypique*, 1899), de Bezançon et Clerc (*lymphadénome métatypique du médiastin*, 1899) ; *très vraisemblablement* : les observations de Widal et Lesné (*adénie avec éosinophilie*, 1899), de Vaquez et Ribierre (*lymphadénome atypique avec polynucléose*, 1900), de Labbé et Thaon (*pseudo-leucémie avec polynucléose neutrophile*, 1907), de Dubreuilh (*prurigo lymphadénique*, 1905).

Probablement, les cas de : Guillermet (*adénie infectieuse*, obs. I, 1890), Combemale (1 cas d'*adénie*, 1892), Duclion, *tuberculose hypertrophiante méconnue des ganglions*, obs. I et VII, 1897).

Gilbert et Weill (*sarcome atypique des ganglions avec tuberculisation secondaire*, 1900). Peut-être aussi (?) le cas publié par Courmont, Tixier et Bonnet sous le nom de *lymphadénie tuberculeuse*, 1899).

Nos traités classiques ne mentionnent même pas la lymphogranulomatose sous quelque titre que ce soit. Seul *Bezançon* consacre à cette lésion une page dans le *Manuel d'histologie pathologique* de Cornil et Ranvier (sous le nom de lymphadénome métatypique). On chercherait en vain, dans nos manuels les plus récents, une description de la maladie de Paltauf-Sternberg. Dans un article sur les maladies de l'appareil hématopoïétique paru en 1912 (*Manuel de Pathologie interne*) *M. Balthazard* ne souffle mot de cette lésion. *M. Ribierre*, dans

un autre manuel (1912) la signale en huit lignes. *M. Clerc*, dans un article de la *Presse médicale*, 1910, intitulé la *lymphadénie atypique*, signale que l'on a décrit une granulomatose maligne et il ajoute que « c'est d'une manière absolument arbitraire qu'elle a été donnée comme le substratum anatomique de la maladie de Hodgking (1).

Seuls *Sabrazès* et *Rieux* assignent à cette lésion la place qu'elle mérite. Ce dernier auteur décrit succinctement la lymphogranulomatose dans son *Précis d'hématologie* (1911). Il a également fait ressortir l'importance de ce type dans une revue récente sur la pseudo-leucémie (1912).

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ANATOMIE MACROSCOPIQUE

L'examen extérieur du cadavre peut fournir quelques renseignements. On peut noter de l'œdème des membres ou même de l'anasarque. Les téguments du cou et des aines peuvent être soulevés par des masses ganglionnaires ; souvent l'exploration des aisselles les montre remplies de ganglions tuméfiés.

A l'ouverture du thorax il n'est pas rare de trouver un épanchement pleural unilatéral, un hydrothorax double ou bien un épanchement péricardique.

On tombe ensuite sur des paquets ganglionnaires multiples, de forme irrégulière, de couleur blanc-jaunâtre. Ces tuméfactions intéressent en général tous les groupes ganglionnaires du médiastin : ganglions péri-trachéo-bronchiques, interbronchiques, hilaires. Elles sont reliées aux ganglions cervicaux par des masses latéro-trachéales. Remontant vers le cou on sent que les ganglions échelonnés le long de la veine jugulaire et ceux de la région sous-maxillaire sont également engorgés.

Les groupes ganglionnaires et les ganglions qui les constituent restent parfois nettement isolés ; dans d'autres cas, ils se réunissent en une masse unique. Cette tumeur, de surface irrégulière et bosselée peut rem-

plir tout le médiastin, refoulant et comprimant les organes et les vaisseaux.

On a pu voir, disséminées sur le feuillet viscéral de la plèvre, de petites tumeurs blanchâtres du volume d'un pois ou d'une noisette. Parfois une masse ganglionnaire, blanc-jaunâtre occupant le hile d'un poumon pénètre dans l'intérieur du parenchyme en dessinant dans cet organe un réseau aux larges travées blanchâtres. Par places, des nodules isolés de même couleur et de même consistance.

Dans d'autres cas l'examen de la coupe des deux poumons montre une multitude de nodules généralement petits mais pouvant atteindre le volume d'un œuf ou d'une mandarine. Ces nodules disséminés dans le parenchyme sont souvent séparés les uns des autres par des zones congestives. Tantôt ils sont gris-jaunâtre et humides, tantôt blancs, secs et durs. Le cœur est presque toujours indemne. Les gros vaisseaux et les nerfs du médiastin sont souvent comprimés par les tumeurs ganglionnaires.

L'abdomen contient quelquefois une certaine quantité de liquide ascitique.

Les muqueuses respiratoires et digestives sont très rarement atteintes si bien que nombre d'auteurs ont pris l'habitude de considérer cette intégrité des muqueuses comme un des traits caractéristiques de l'affection. Il n'est pas douteux que la fréquence des infiltrations muqueuses au cours de la lymphadénomatose et surtout au cours de la lymphosarcomatose du type Kundrat contraste avec la rareté de ces localisations dans le cours de la lymphogranulomatose. Mais cette opposition n'est pas aussi absolue qu'on ne l'a dit :

elle est assez frappante, il est vrai, si l'on envisage les muqueuses de l'intestin grêle et de l'estomac. Elle est moins nette en ce qui concerne les voies respiratoires et la muqueuse œsophagienne. Hirschfeld et Isaak ont observé une infiltration lymphogranulomateuse ulcérée de cette dernière muqueuse. Fraenkel a vu des nodules blancs, lenticulaires à la surface de la muqueuse d'une bronche secondaire et, dans un autre cas, cet auteur a trouvé près de la bifurcation de la trachée une infiltration plate, ulcérée qui avait envahi la paroi bronchique. Dans les deux cas la structure histologique était identique à celle des granulomes ganglionnaires.

Dans quelques rares cas le péritoine peut être parsemé de nodules dont le volume ne dépasse pas celui d'une lentille.

Tous les groupes ganglionnaires de l'abdomen ou certains d'entre eux seulement peuvent être tuméfiés. Les dimensions de ces paquets sont telles, en général, qu'ils attirent immédiatement l'attention. Dès l'ouverture de l'abdomen on peut apercevoir d'énormes masses formées par la tuméfaction des ganglions mésentériques.

Les groupes échelonnés le long des vaisseaux iliaques, ceux du hile du foie et du hile de la rate offrent habituellement le même aspect. Enfin les ganglions rétro-péritonéaux sont très souvent le siège de tumeurs considérables. Certains paquets apparaissent derrière l'estomac, soulevant le feuillet postérieur de l'arrière-cavité; suivant les vaisseaux spléniques, ils se continuent en général avec les masses ganglionnaires du hile splénique. D'autres tumeurs occupent les ganglions rétro-

pancréatiques des groupes latéro-aortiques et de la chaîne pancréatico-duodénale. Elles peuvent comprimer les gros vaisseaux prévertébraux ; la veine-cave peut être thrombosée (K. Ziegler).

La compression du cholédoque a été observée (Frankel).

La *rate* est le plus fréquemment atteint parmi les viscères abdominaux. Ses altérations sont si particulières et leur connaissance offre un tel intérêt pour le diagnostic nécropsique qu'il est nécessaire de les étudier avec quelque détail à la suite de cette description sommaire de l'ensemble des lésions macroscopiques.

Le *foie* peut être normal. Il arrive également que l'examen macroscopique ne relève que des lésions insignifiantes ou douteuses (par exemple de minces traînées jaunâtres dans le tissu interstitiel) alors que le microscope y décèle des foyers de granulome typique. Assez souvent, au contraire, les lésions peuvent être reconnues à la table d'autopsie même. L'organe peut déborder largement le rebord des fausses côtes ; mais son volume peut être normal bien qu'il renferme des nodules. La surface est lisse ou irrégulièrement bosselée, soulevée par des nodules blanc-jaunâtre, de la grosseur d'un haricot ou d'un pois. A la coupe on voit soit un réseau de traînées grises, soit un parenchyme congestionné parsemé de nombreux nodules ou noyaux blanchâtres ou blanc-jaunâtre, de consistance ferme.

Le *rein* est moins fréquemment atteint que le foie. Les nodules siègent plus souvent dans la substance corticale et dans le bassinnet que dans la substance médullaire.

Les capsules surrénales peuvent contenir des nodules blanchâtres.

On a même vu une capsule remplacée presque complètement par une masse d'un blanc-grisâtre, lisse et brillante, dure, sans trace de caséification. Par places, des ilots jaune café au lait représentaient les vestiges de l'organe surrénal. Le tissu capsulaire englobé dans une masse blanchâtre est parfois conservé en majeure partie : il s'agit alors de foyers développés dans la zone cellulo-adipeuse péricapsulaire qui se sont étendus à la surface de la surrénale.

Les granulomes des *séreuses* sont habituellement aplatis et de petites dimensions, ne dépassant guère le volume d'un pois.

Exceptionnellement on a signalé des nodules dans le testicule, l'ovaire, le cerveau, etc. *L'intégrité des muqueuses* a frappé la plupart des observateurs. Font exception les cas de *Ferrari* et *Cominotti* (muq. de la trachée) *Ness et Teacher* (muq. trach. et œsoph.) *Hirschfeld et Isaac* (muq. œsoph.) *Fraenkel* (muq. bronch.) *Schur, Graetz, Fraenkel* (muq. urétérale). Le tractus gastro-intestinal si fréquemment atteint dans la lymphosarcomatose est pour ainsi dire toujours indemne. Un seul cas fait exception à la règle (obs. de *La Rov*).

Dans un assez grand nombre de cas la *moelle osseuse* est indemne de toute lésion macroscopique.

Dans d'autres cas on trouve dans la moelle sternale, costale, dans celle des os longs, mais surtout à la coupe des corps vertébraux des nodules d'un blanc de lait, blanc-grisâtre ou blanc-jaunâtre, d'aspect lardacé, de consistance tantôt demi-molle, tantôt ferme. Ces nodules du volume d'une lentille, d'un pois, d'un noyau de

cerise tranchent nettement sur le fond rose, gris-rougeâtre ou brun-rougeâtre du tissu médullaire normal environnant. On a signalé des foyers du *périoste*. *Beitzke* a vu une *fracture spontanée* du col du fémur consécutive au développement d'un foyer granulomateux.

Lésions associées

Tuberculose. — On peut estimer à 25 ou 30 % les cas dans lesquels on trouve à l'autopsie une lésion tuberculeuse en même temps que les altérations typiques de la granulomatose. Il s'agit dans un certain nombre de cas, de foyers tuberculeux anciens du poumon, d'un ou de plusieurs ganglions, du larynx, de l'intestin. Plus souvent on est en présence de lésions tuberculeuses *récentes*. *Paltauf* et *Sternberg* signalaient dès 1898 la fréquence remarquable de la tuberculose miliaire aiguë. Celle-ci peut être généralisée à tous les organes ; souvent elle prédomine très nettement dans ceux qui sont le siège de granulomes.

Nous verrons que la fréquence de cette association a donné lieu aux interprétations les plus diverses.

Dégénérescence amyloïde. — Cette lésion a été observée assez fréquemment ; tantôt elle était limitée à un organe (rate, foie) [obs. de *Clarke*, de *Dickinson* et *Fenton*, de *Hitschmann* et *Stross*, de *Schur*, de *Sternberg*, de *Zuppinger*, de *Warnecke*, pour ne citer que les cas de lymphogranulomatose vérifiés par l'examen histologique] ; tantôt l'amyloïde était très étendue (rate, intestin, foie, rein) [cas de *Bloch*, de *Hess*, de *Paltauf*].

Il est vrai que dans les observations de *Hitschmann*

et Stross, de Schur, de Paltauf des lésions tuberculeuses coexistaient avec la lymphogranulomatose. Cependant, dans ce dernier cas, les lésions tuberculeuses n'étaient ni assez étendues ni assez anciennes pour expliquer la dégénérescence amyloïde des viscères. Paltauf estime qu'elle doit être mise sur le compte de la lymphogranulomatose elle-même.

Il nous paraît utile de décrire avec quelque détail les lésions les plus importantes, celles des ganglions lymphatiques et celles de la rate.

Tumeurs ganglionnaires

Siège, nombre. — Le plus souvent, les lésions macroscopiques portent sur les ganglions de plusieurs régions. Elles peuvent être limitées à un seul groupe ganglionnaire, mais non pas à un seul ganglion. La tuméfaction est toujours pluriganglionnaire ou — pour employer un terme qui préjuge moins — plurinodulaire. Les extirpations pratiquées dans un but diagnostique ou tentées dans un but thérapeutique montrent que les tumeurs solitaires, uniganglionnaires, sont étrangères au granulome malin.

Le *volume* des masses pluriganglionnaires est très variable ; il peut atteindre et dépasser celui d'une tête d'enfant. Le nombre, les dimensions, le mode de groupement des tumeurs dont se composent ces masses sont soumis à des variations considérables. Certains ganglions peuvent devenir gros comme un œuf ou comme le poing ; autour d'eux sont agglomérées soit plusieurs tumeurs volumineuses soit une pléiade de petits nodules dont

la grosseur va de celle d'une lentille à celle d'une amande.

Les tumeurs et nodules qui composent ces paquets se groupent habituellement en tas, plus rarement en cha-pelet. Les différents nodules d'un paquet peuvent rester isolés, séparés les uns des autres par du tissu cellulo-graisseux. Parfois, au contraire, on les trouve réunis entre eux par des adhérences ; l'ensemble du paquet peut alors, ainsi que nous avons eu l'occasion de l'observer dans un cas, adhérer aux tissus voisins (muscles surtout) sans que la granulomatose ait gagné ces organes conti-gus. Il est exceptionnel que la périadénite fasse adhérer la tumeur ganglionnaire à la face profonde de la peau sans qu'il y ait envahissement du tégument par le processus granulomateux lui-même.

La *surface extérieure* des tuméfactions et des nodules (dans les cas nombreux où il n'existe pas de périadé-nite) est lisse, d'un gris jaunâtre ou ardoisé.

La *consistance* est tantôt demi-molle, tantôt ferme et élastique, tantôt d'une dureté presque ligneuse.

Fabian décrit les tumeurs comme étant molles au début et durcissant progressivement au cours de la maladie. Cette évolution peut être constatée dans certains cas, mais très souvent les ganglions sont d'emblée très durs et d'autre part nous en avons vu qui conservèrent inva-riablement une consistance demi-molle.

Les ganglions demi-mous ont une surface humide qui donne du suc au râclage et permet d'obtenir des prépa-rations par impression excellentes. Dans d'autre cas, les ganglions offrent une résistance presque cartilagi-neuse à la coupe, criant sous le couteau, la surface de la tranche est alors sèche.

La coupe des masses tumorales permet en général de

reconnaître qu'elles sont formées par l'agglomération de ganglions hypertrophiés.

L'aspect de la coupe n'est pas le même dans tous les cas. Bien plus, la coupe des différents ganglions prélevés chez un même malade n'offre pas toujours un seul et même aspect.

a) La surface de la coupe est souvent uniformément blanche, blanc-jaunâtre ou blanc-grisâtre. Plusieurs ganglions dont la coupe présentait ces caractères, ne nous donnèrent pas de suc au râclage.

b) Souvent l'aspect de la tranche n'est pas homogène : elle apparaît tachetée par des îlots plus ou moins nombreux, de dimensions variables, n'atteignant jamais une étendue telle qu'ils occupent la majeure partie d'un ganglion. Ces îlots jaunâtres ou d'un blanc-jaunâtre, d'aspect lardacé, plus ou moins nettement circonscrits, à contours irréguliers, se détachent sur un fond jaune-brunâtre. Ils représentent des foyers nécrotiques.

Dans d'autres ganglions la coupe montre des traînées blanches sur un fond brunâtre (bandes fibreuses).

c) Dans des cas tout à fait exceptionnels, enfin, la couleur de la coupe peut être d'un vert plus ou moins franc. Benda, a signalé, pour la première fois, une teinte verdâtre dans un cas de granulome malin. K. Ziegler (obs. XII) a vu des masses ganglionnaires granulomateuses présenter une couleur gris-verdâtre très apparente. Il semble donc qu'il existe une *forme chloromateuse* de la granulomatose. Ainsi l'ancien chlorome que les recherches des dernières années ont démembré en chloro-myélomatose et en chloro-lymphocytomatose comprendrait peut-être un troisième genre, la chloro-granulomatose.

Le cas publié par *Fabian*, sous le nom de *chloro-leucémie myéloïde* (1908) constitue de l'aveu même de l'auteur un exemple de granulo-myélomatose chloromateuse.

Rate.

Fréquence. — Les lésions de la rate s'observent très souvent, dans près des $\frac{3}{4}$ des cas.

Volume. — L'augmentation de volume qui porte sur l'ensemble de l'organe n'atteint pas habituellement de très grandes proportions. Les énormes tumeurs spléniques qui remplissent toute la fosse iliaque telles qu'on les observe dans la myélomatose leucémique sont exceptionnelles dans la granulomatose. On en connaît cependant quelques exemples. Pour donner une idée des dimensions les plus couramment notées nous citerons quelques exemples : $15 \times 10 \times 9$; $18 \times 12,5 \times 6$; $20,5 \times 11,5 \times 8,5$.

Le *poids* de ces tumeurs spléniques n'atteint habituellement pas 800 grammes. Exceptionnellement il peut dépasser 1.000 grammes.

Aspect extérieur. — La surface de l'organe est habituellement lisse; il arrive toutefois qu'elle présente des bosselures dues à des granulomes sous-capsulaires. Ces bosselures ont parfois atteint le volume d'une petite pomme (cas Hitschm.-Stross). Parfois la rate adhère aux organes voisins. Fréquemment les ganglions du hile apparaissent tuméfiés; ils peuvent adhérer au tissu splénique.

Coupe. — L'aspect de la coupe est très particulier. On trouve, disséminés à la surface de la tranche, des nodules plus ou moins nombreux. Les dimensions de ces nodules varient en général de celles d'une tête d'épingle à celles d'un pois ou d'un haricot; mais on peut

trouver des noyaux beaucoup plus gros, dépassant le volume d'un œuf de poule. Grâce à la couleur d'un blanc-grisâtre ou rougeâtre, ces nodules et ces noyaux se détachent avec netteté de la pulpe rouge environnante. Il en résulte un aspect bigarré très frappant qui a donné lieu aux comparaisons les plus diverses. Toutes ces comparaisons donnent une idée exacte des apparences un peu variables que peut revêtir l'organe suivant le nombre, la forme, la couleur des granulomes intra-spléniques.

Wunderlich fait remarquer que ces nodules blanc-jaunâtres pourraient, à première vue, être pris pour des abcès miliaires ou des infarctus blancs. Dans la littérature anglaise cet aspect est souvent comparé à celui de la tranche d'un saucisson au lard ou bien à celle de certaines pâtisseries parsemées d'amandes, d'où l'expression de *hard-bake spleen*.

Benda qui qualifie la lésion splénique de *rate porphyrique* nous paraît avoir trouvé la comparaison la plus heureuse ; les foyers granulomateux représentent les parties de quartz et de feldspath enchâssées dans le porphyre rouge.

Les différents foyers de granulome sont souvent nettement circonscrits ; leur contour est irrégulier, parfois lobulé, leur consistance est variable, généralement ferme, leur surface est souvent homogène mais, surtout dans les granulomes intra-spléniques volumineux, il n'est pas rare de trouver des zones irrégulières qui se détachent par leur couleur jaune du fond gris-jaunâtre du nodule ; elles représentent des foyers de nécrose.

Il importe de savoir, enfin, que les nodules granulomateux de la rate peuvent être assez petits pour ressembler à des follicules de Malpighi ; dans ces cas on est surpris

à l'examen histologique de voir que toute structure normale de la rate a disparu. Leur aspect peut également rappeler celui de tubercules miliaires.

Formes anatomiques. — Il n'existe pas de formes généralisées d'emblée à tous les territoires de l'appareil lymphatique. La lymphogranulomatose débute *constamment* par une phase régionale; elle s'étend ensuite progressivement de région à région et finit dans certains cas par atteindre la presque totalité de cet appareil. Plus rarement la généralisation de l'affection devient absolument complète.

La topographie des lésions est sujette à de grandes variations; celles-ci dépendent du point de départ de l'affection et du degré d'extension qu'elle a atteint au moment où la mort est survenue. Il importe de bien connaître ces formes topographiques afin qu'à la table d'autopsie même, on puisse rattacher à leur cause certaines lésions régionales qu'un observateur non averti risque de prendre pour des altérations tuberculeuses, ou pour une tumeur (carcinome ou sarcome) avec métastases.

Formes généralisées. — Tous les groupes ganglionnaires du corps, la rate, la moelle osseuse, le foie et souvent d'autres organes sont atteints par le processus. Fréquemment, dans ces formes, quelques ganglions [ceux des membres surtout (ganglions épitrochléens, poplités, etc.)] paraissent indemnes, macroscopiquement du moins. Mais ils peuvent être, eux aussi, intéressés par la granulomatose.

Il arrive que l'affection, bien qu'ayant pris une extension considérable, respecte un groupe ganglionnaire qui *paraît* interposé à deux régions atteintes. Il en était ainsi dans le cas III de K. Ziegler dans lequel les gan-

glions du cou, des aisselles et des aines étaient engorgés. L'autopsie montra une tumeur médiastinale volumineuse, des nodules dans les poumons et dans les muscles périthoraciques ; par contre, les ganglions rétropéritonéaux et tous les organes abdominaux (y compris la rate) étaient indemnes de toute altération. Les ganglions inguinaux avaient été atteints par la seule voie des lymphatiques superficiels.

Formes régionales. — Avant d'être généralisée (il vaudrait mieux dire multirégionale) toute lymphogranulomatoase passe par une phase où elle est limitée aux territoires lymphatiques d'une région. Mais il arrive fréquemment que la mort survienne sans que la généralisation progressive ait eu lieu. Ces faits ont été qualifiés de « lymphogranulomes localisés » (Paltauf) ; le terme *lymphogranulomatoase régionale* serait plus exact. Les formes les plus communes sont les formes cervicale, cervico-axillaire, cervico-médiastinale, médiastinale ou médiastino-abdominale, rétropéritonéale. Dans certains cas, intéressants par les erreurs d'interprétation auxquelles ils ont donné lieu, on est frappé tout d'abord par la tuméfaction considérable de la rate, qui est bourrée de nodules ; les ganglions du hile et ceux de la chaîne des vaisseaux spléniques sont également hypertrophiés. Mais leur augmentation de volume paraît insignifiante si on la compare à celle de la rate. Dans ces conditions on a souvent l'impression d'avoir affaire à une tumeur primitive de la rate, propagée aux ganglions de la chaîne des vaisseaux spléniques. Parfois même il arrivera que l'on découvre un nodule dans un organe voisin (dans le pancréas, la capsule surrénale ou dans la zone celluleuse qui les entoure). Une pareille constata-

lion ne manquera pas d'éveiller l'idée d'une « métastase » et paraîtra confirmer l'impression première. Il est vrai que l'examen histologique de la rate et des ganglions redresserait l'erreur ou lèverait les doutes qui auraient pu subsister au moment de l'autopsie. Tels sont les faits que l'on qualifie de « formes spléniques » de la lymphogranulomatose et qu'il vaudrait mieux désigner sous le nom de L. à *prédominance splénique*. Il semble bien, en effet, que le point de départ du processus doive être cherché dans les ganglions des vaisseaux spléniques (ou les autres ganglions rétropéritonéaux) ; la formation de granulomes dans la rate représente une deuxième étape. Le développement prépondérant des foyers de la rate constitue le seul caractère qui distingue ces formes dites spléniques des granulomatoses rétropéritonéales avec « rate porphyrique ». Quant aux granulomes *primitifs* de la rate, leur existence reste à démontrer.

A côté des formes rigoureusement systématisées aux ganglions lymphatiques et à la rate (avec ou sans nodules dans la moelle des os) il en est d'autres où la granulomatose ne respecte pas les limites des organes hématopoïétiques.

On peut ranger ces faits en deux groupes :

Dans ceux du premier groupe, la lymphogranulomatose, après avoir atteint une partie plus ou moins considérable des ganglions, après avoir atteint la rate et la moelle osseuse ou sans avoir touché ces organes, entraîne la production de nodules dans les tissus plus divers (poumons, foie, rein, séreuses, surrénale, etc.).

Les formes du deuxième groupe sont caractérisées par le fait que certains foyers, dépassant les limites des organes lymphatiques, envahissent les tissus et or-

ganes contigus. On voit ainsi une tumeur ganglionnaire du hile du poumon s'étendre au parenchyme de l'organe. Des masses ganglionnaires peuvent envahir le corps des vertèbres, pénétrer même dans le canal rachidien, s'étaler à la surface des méninges et comprimer la moelle épinière. ¶

Les granulomes ganglionnaires des régions superficielles (cou, aisselles, aines) peuvent infiltrer la peau ou, plus fréquemment, les plans profonds, les muscles, le périoste, les os.

En réalité, entre les formes limitées au système adénosplénique et celles qui se propagent aux organes voisins et entraînent la formation de nodules viscéraux, entre ces formes, disons-nous, l'opposition est moins grande qu'elle ne paraît de prime abord.

L'étude histopathologique nous apprendra que bon nombre des nodules qui composent les masses dites « ganglionnaires » ne se sont pas développés au dépens de ganglions lymphatiques préformés. Nous verrons que certains d'entre eux représentent des foyers de nouvelle formation qui ont pris naissance dans le tissu conjonctif périganglionnaire.

Diagnostic anatomique. — La constatation de tumeurs ganglionnaires dans un grand nombre de régions ou même dans la presque totalité du corps, l'atteinte fréquente de la rate et du foie et, parfois, la participation de la moelle osseuse au processus morbide, telles sont les particularités qui indiqueront l'existence d'une affection systématisée de l'appareil hématopoïétique.

On ne saurait trop insister sur la nécessité de toujours examiner la moelle des os plats, des os longs et des vertèbres lorsqu'on se trouve en présence d'une lésion

diffuse de l'appareil ganglionnaire. La présence de lésions *nodulaires* dans la moelle des os devra faire songer à la granulomatose maligne, car, d'une part les altérations que la lymphadénomatose détermine dans le tissu médullaire sont toujours diffuses et, d'autre part, la lymphosarcomatose n'atteint que très exceptionnellement la moelle osseuse. Seule la tuberculose osseuse et, en particulier, les foyers non ramollis des corps vertébraux, peuvent prêter à confusion. Fraenkel insiste sur l'importance diagnostique des abcès prévertébraux, si fréquents au cours de la tuberculose osseuse, toujours absents dans la granulomatose.

On peut dire, d'une manière générale, que le diagnostic nécropsique de la lymphogranulomatose est aisé lorsque la rate a été intéressée par le processus, alors qu'il est difficile, souvent impossible de reconnaître macroscopiquement la nature de la lésion dans les cas où les granulomes de la rate font défaut.

Benda, puis Fraenkel, ont insisté à juste raison sur la valeur diagnostique de la « rate porphyrique ». L'aspect de cette rate est, en effet, tellement particulier qu'un anatomiste expérimenté ne peut se méprendre sur sa signification. Des erreurs ont été cependant commises. Assez souvent (Hofbauer, Rosenfeld, etc.), on a cru que l'on avait affaire à de la tuberculose ganglionnaire et splénique. Ce ne sont guère les gros nodules blancs et durs de la rate porphyrique typique qui ont prêté à confusion ; ce sont plutôt les petits foyers miliaires du volume d'une tête d'épingle qui ont été pris pour des tubercules miliaires. D'ailleurs, la possibilité de la coexistence de nodules granulomateux et de tubercules miliaires dans une même rate augmente singulièrement les difficultés

d'interprétation à la table d'autopsie. Il est vrai que l'examen histologique tranchera toujours la question avec toute la netteté désirable. Par contre, l'examen à l'œil nu suffit à éliminer l'hypothèse de rate myélomateuse ou lymphadénomateuse, celle de splénomégalie de Banti ou de Gaucher, ainsi que celle de splénome diffus de Ménétrier. Aucune de ces lésions ne présente un aspect nodulaire. Quant aux lésions décrites sous le nom de sarcomes nodulaires de la rate (rate granitée), nous croyons qu'elles ressortissent, pour la plupart, à la lymphogranulomatose.

Le diagnostic macroscopique se heurte à des difficultés bien plus considérables quand la lésion nodulaire de la rate, si caractéristique pour un observateur exercé, fait défaut. D'après Fraenkel elle ne manquerait que 2 fois sur 10 environ. En réunissant un plus grand nombre d'observations nous avons trouvé que l'absence de lésion splénique dans les lymphogranulomatoses autopsiées s'observait à peu près 4 fois sur 10.

Se basera-t-on, dans ces conditions, sur l'aspect macroscopique des *ganglions* pour diagnostiquer la nature de la lésion ?

Ce n'est guère possible.

L'aspect blanchâtre homogène de la coupe n'est rien moins que caractéristique : on le retrouve dans la lymphadénomatose, dans la lymphosarcomatose de Kundrat, dans les ganglions envahis par un épithélioma, dans les sarcomes primitifs des ganglions lymphatiques et enfin dans certaines formes de tuberculose sans caséification.

Lorsque la coupe des ganglions est tachetée d'îlots jaunâtres, lardacés (foyers de nécrose) ou parcourue de

bandes plus blanches que le fond (traînées fibreuses), son aspect est sans doute plus typique ; mais on retrouve un aspect très analogue à la coupe de certains ganglions tuberculeux dont les foyers nécrotiques sont peu étendus et secs.

De ce qui précède il résulte qu'il n'est pas prudent de se fier à l'examen macroscopique des ganglions pour poser le diagnostic anatomique de lymphomatose granulomateuse.

Cependant des foyers de ramollissement de quelque étendue doivent faire songer à une tuberculose associée sinon à des lésions purement tuberculeuses.

La difficulté du problème qui se pose à l'autopsie varie sensiblement selon la *forme anatomique* de l'affection.

Dans les formes plurirégionales, il n'est pas rare que les lésions en imposent, de prime abord, pour un néoplasme ayant envahi les ganglions et déterminé des métastases dans le foie, la rate, etc. Même dans ces cas, il est des anomalies qui ne peuvent pas ne pas surprendre : la tuméfaction des ganglions s'étend à un grand nombre de régions ; les lésions sont exclusivement localisées aux organes lymphatiques ou, tout au moins, elles prédominent dans ces organes ; enfin, on cherche en vain la tumeur primitive qui aurait été le point de départ de la carcinose. Il n'en est pas moins vrai que certains cas sont très embarrassants : telles les formes unirégionales du cou, du médiastin, des ganglions abdominaux que l'on prend souvent pour des hypertrophies tuberculeuses ou lymphosarcomateuses. On se rappellera que les nappes d'infiltration des muqueuses du tractus digestif, si fréquentes dans la lympho-

sarcomatose du type Kundrat, sont très exceptionnelles dans la lymphomatose granulomateuse.

Signalons enfin que Fraenkel a observé une forme de granulomatose qui simulait anatomiquement — dans une certaine mesure — un carcinome de la muqueuse trachéo-bronchique avec envahissement ganglionnaire et métastases dans le foie.

Mais toutes ces difficultés s'évanouissent à l'examen histologique qui fournit des résultats d'une remarquable netteté et d'une lecture presque toujours facile.

L'examen histologique constitue le seul moyen de reconnaître certains cas de granulomatose combinée à la tuberculose folliculaire et d'établir la succession chronologique des lésions.

Faute d'avoir recouru à l'examen microscopique, on s'est parfois arrêté au diagnostic *macropolyadénopathie tuberculeuse* ou *tuberculose pseudo-lymphadénique* alors qu'il s'agissait de lymphogranulomatose secondairement tuberculisée.

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE

I. — Lésions des ganglions

Histologie descriptive

Phase initiale ou d'hyperplasie ganglionnaire avec réaction endothéliale et éosinophile discrète. — Nous devons aux recherches de Benda, de D. Reed et de Longcope la connaissance de ces lésions initiales. C'est grâce à l'étude de coupes provenant de ganglions extirpés successivement chez un seul et même malade qu'il a été possible de relier au granulome malin typique les altérations peu caractéristiques que nous allons décrire.

Ces auteurs ont vu que la granulomatose était annoncée par des lésions d'hyperplasie presque pure : la surproduction des lymphocytes domine l'image à tel point que la coupe peut en imposer pour une lésion lymphadénomateuse. La disposition folliculaire tend à disparaître. Les sinus lymphatiques sont élargis.

Cependant, si l'on y regarde de près, on voit que la nappe cellulaire n'est pas aussi uniforme que celle que l'on rencontre dans les lésions des lymphadénomatoses. A l'hyperplasie lymphadénoïde se joint une légère réaction plasma-cellulaire, éosinophile et endothéliale.

Fabian estime que ce stade doit être très rapidement

parcouru. Nous partageons cette opinion. Bien que nous ayons eu l'occasion de couper des nodules apparus très récemment, nous n'avons jamais eu la bonne fortune de rencontrer des lésions répondant à ce stade et évoluant par la suite en granulome typique.

Aussi ne saurions-nous nous élever avec trop d'énergie contre la conception de K. Ziegler qui a essayé d'individualiser une forme de « maladie de Hodgkin (1) qui évoluerait en conservant indéfiniment le type histologique de l'hyperplasie réticulo-lymphocytaire pure. C'est là une hypothèse inadmissible : les faits que Ziegler avait en vue ressortissent aux lymphadénomatoses aleucémiques. Il était vraiment inopportun d'embrouiller cette question : une pareille théorie, si elle venait à trouver des adeptes, risquerait de nous faire perdre tout le bénéfice des travaux des dix dernières années.

Stade de granulome confirmé. — Nous prendrons comme type de description le lymphogranulome à réaction à la fois fibreuse et cellulaire : c'est la forme de beaucoup la plus commune.

Au faible grossissement, la capsule du ganglion est plus ou moins épaissie ; il en est de même des cloisons intraganglionnaires. La structure générale du ganglion a complètement disparu. On ne distingue plus ni cordons médullaires ni substance corticale. Il ne reste plus trace de la disposition folliculaire. Au tissu réticulo-lymphocytaire normal s'est substitué un tissu de granulation

1. K. Ziegler emploie le terme Maladie d'Hodgkin dans son acception la plus restreinte, conformément à la proposition faite par Chiari en 1904. Selon la définition de ce dernier auteur, Mal. d'Hodgkin est synonyme de lymphomatose granulomateuse.

éminemment polymorphe, formé de cellules diverses et de fibres conjonctives. Ces éléments se trouvent mélangés en proportions variables selon les points de la coupe. Nulle part on n'aperçoit de foyer nodulaire ; la substitution du granulome au tissu adénoïde normal se fait d'une manière diffuse. Les sinus lymphatiques sont élargis. Quant aux vaisseaux sanguins, leur nombre est très variable ; leurs parois peuvent être minces et d'aspect normal (à ce grossissement du moins). Dans d'autres cas, elles sont, au contraire, très épaissies et entourées d'un anneau de sclérose.

La richesse relative en cellules et en fibres conjonctives varie considérablement d'un cas à l'autre, d'un ganglion à son voisin et, dans une même coupe, d'une région à l'autre. On observe tous les intermédiaires depuis le réseau fibrillaire emprisonnant des îlots de cellules dans ses mailles irrégulières jusqu'aux larges bandes et aux vastes nappes de sclérose envahissant la presque totalité du ganglion. Toutefois, ainsi que Benda l'avait déjà noté, on ne voit jamais un ganglion complètement transformé en tissu fibreux : il reste toujours des îlots de cellules inclus dans la masse des faisceaux conjonctifs.

Dans un grand nombre de cas — mais non dans tous — on trouve des foyers de nécrose habituellement peu étendus.

Ainsi, l'examen au faible grossissement permet souvent de reconnaître que l'on est en présence d'une lésion très particulière, différente des altérations de la tuberculose, de la syphilis, des lymphadénomatoses et des sarcomes ganglionnaires.

Au fort grossissement la coupe frappe dès l'abord par

son aspect bigarré : des cellules de dimensions et de forme très dissemblables gisent pêle-mêle dans les mailles irrégulières d'un réseau conjonctif aux travées plus ou moins épaisses.

Les noyaux petits et sombres, ronds ou polymorphes, alternent avec de gros noyaux clairs, simples, bourgeonnants ou même multilobés. Souvent le champ est constellé par une multitude de cellules à grains éosinophiles qui augmentent encore le polymorphisme de ce tissu. Les différents types cellulaires sont disposés sans ordre aucun et les cellules ne présentent aucune connexion avec leurs voisines. Seules les travées conjonctives renferment des cellules fixes.

Dans les cas typiques cette image est tellement particulière que l'on reconnaît au premier coup d'œil la lésion granulomateuse.

Dans les lésions récentes les lymphocytes prédominent souvent ; ils ne présentent aucun groupement régulier. Disséminés de la manière la plus variable au milieu des autres cellules, ils ne se disposent jamais en nodules. Exceptionnellement on peut trouver, en un point de la coupe, les vestiges d'un follicule ; on peut être certain, dans ces conditions, d'avoir surpris une phase de la lésion très voisine du début, car le processus granulomateux diffuse d'ordinaire très rapidement et, en général, c'est en vain que l'on cherchera dans une coupe la moindre trace de tissu adénoïde normal.

Aux lymphocytes se mêlent quelques rares mastzellen et souvent une quantité notable de plasmazellen, les unes isolées, les autres rassemblées en îlots. Alternant avec les précédentes et contrastant avec le protoplasme basophile des cellules plasmatiques on voit des éosino-

philes en nombre variable. La surface de la préparation peut apparaître comme parsemée de ces éléments; par places, ils se réunissent en petits groupes et il n'est pas rare de les voir prédominer dans un champ microscopique sur les autres cellules du granulome.

Dans ce pêle-mêle de cellules on reconnaît en outre deux variétés de grandes cellules libres à noyau clair. Ces éléments sur lesquels Sternberg attirait l'attention dès 1898 et qu'il considère encore comme très particuliers à la lésion, se présentent dans les coupes de la manière suivante.

Les unes sont de grandes cellules à noyau volumineux. Le contour nucléaire se teinte fortement mais la substance chromatique fixe mal les colorants ordinaires et, dans les coupes traitées par les teintures usuelles (hémateïne-éosine, bleu polychrome, éosine-bleu de toluidine, vert de méthyle-pyronine) le noyau présente souvent un aspect vésiculeux. Par contre, à son intérieur, un ou plusieurs nucléoles volumineux se détachent toujours avec netteté. Le protoplasme se colore faiblement et paraît se confondre avec celui des cellules voisines; sur les coupes colorées au bleu d'Unna, au vert de méthyle-pyronine son contour est mieux dessiné.

Dans ces cellules on voit un nombre plus ou moins considérable de karyokinèses.

Une deuxième variété de cellules libres à noyau clair est représentée par des éléments dont la structure et dont les réactions tinctoriales sont semblables à celles des cellules précédentes, mais elles sont plus volumineuses que ces dernières, quelques-unes sont véritablement géantes. Le noyau des cellules géantes est extrêmement polymorphe; il peut être unique, simple ou

bourgeonnant, multilobé. Certaines de ces formes géantes sont plurinucléées. Comme précédemment le réseau de chromatine est en général mal coloré dans les coupes ; la membrane nucléaire est, au contraire, bien apparente. Il en résulte un aspect vésiculeux qui est mentionné par la plupart des histo-pathologistes. L'étude cytologique faite sur des frottis d'organes frais au moyen de colorants appropriés nous montrera que l'apparence vésiculeuse est toute artificielle, due à l'imperfection de nos techniques.

Signalons enfin la fréquence des corpuscules du Russell et celle des cristaux de Charcot-Leyden.

La lésion, avons-nous dit, intéresse en général le ganglion tout entier, mais il s'en faut que l'aspect soit le même dans tous les points de la coupe. Des parties fibreuses aux noyaux rares alternent avec des parties riches en cellules et en noyaux. Tel type cellulaire prédomine dans un champ microscopique, tel autre type dans le champ voisin.

Par places, les fibres conjonctives, fines et déliées, circonscrivent des mailles irrégulières qui contiennent des lymphocytes, des éosinophiles, de grandes cellules uninucléées et des cellules géantes. Par places, on aperçoit des zones constituées presque exclusivement par des cellules : grosses cellules à noyau clair et formes géantes renfermant de nombreuses mitoses. Ces zones qui rappellent l'aspect de certains sarcomes atypiques alternent avec des parties dans lesquelles tous les types cellulaires se trouvent mélangés. En d'autres points de la coupe c'est un tissu conjonctif disposé en larges travées qui renferment une multitude de noyaux pâles et gonflés.

Ailleurs, c'est une région pauvre en fibroblastes, for-

mée surtout de gros faisceaux de fibres conjonctives serrés ou lâches, rectilignes ou onduleux. Parfois leur structure fibrillaire est nette ; souvent les fibres sont gonflées par de l'œdème et il n'est pas rare que leur aspect soit presque hyalin.

Ce tissu fibreux peut former des nappes assez étendues, mais toujours il emprisonne des îlots, des traînées de cellules ou des cellules isolées, lymphocytes et éosinophiles par ci, grandes cellules et formes géantes par là.

Fréquemment, mais non toujours, on observe des foyers de nécrose en un point de la coupe ou même en plusieurs endroits. Ces foyers, habituellement peu étendus, siègent aussi bien dans les parties cellulaires que dans les portions fibreuses.

Les vaisseaux sanguins sont, suivant les cas, nombreux ou assez rares et l'on ne peut dire qu'ils soient plus abondants dans les parties riches en cellules que dans les travées et nappes scléreuses. Les parois vasculaires peuvent être minces, sans altération notable ou présenter, au contraire, des lésions inflammatoires à tous les degrés. Tantôt c'est une infiltration discrète, de l'œdème de la paroi ou une prolifération intense des cellules endothéliales qui desquament et forment des agglomérations de grandes cellules libres dans la lumière du vaisseau.

Dans certains cas — et c'est là une lésion que l'on rencontre surtout dans les veines — il se développe un véritable granulome pariétal de la membrane endothéliale. Ailleurs on peut voir un foyer granulomateux infiltrer toute l'épaisseur de la paroi veineuse et même faire saillie dans la lumière du vaisseau dilaté. Les ar-

tères peuvent être minces. Dans d'autres cas elles sont atteintes d'endartérite et de périartérite. Leur endothélium est gonflé ; en tel autre point il prolifère activement et de grandes cellules à noyau clair s'en détachent. Dans d'autres coupes toutes les artères sont encerclées dans un tissu fibreux dense ; la tunique musculaire est considérablement hypertrophiée ainsi qu'il est habituel de le voir toutes les fois que la sclérose est très marquée.

Les capillaires ne sont pas très abondants ; toujours ils possèdent une paroi propre.

Les sinus lymphatiques, très dilatés, sont souvent remplis de grandes cellules et de cellules géantes ; parfois même certaines d'entre elles sont en voie de nécrose.

Nous allons maintenant examiner de plus près les différents éléments de la lésion que nous n'avons pu qu'esquisser dans cette description d'ensemble. Nous étudierons ensuite le mode de formation et l'évolution de chacun de ces éléments. Nous essaierons enfin de dégager de cette étude un aperçu général de l'histopathogénèse du lymphogranulome.

Analyse histologique

Étude cytologique. — On peut, faute de mieux, examiner à l'immersion des coupes fines ; on aura soin d'employer le fixateur et le colorant approprié à l'étude de chaque type cellulaire. Seront fixées à l'alcool les pièces destinées à être colorées par le bleu de Unna (étude des plasmazellen) et par le vert de méthyle-py-

ronine (étude des plasmazellen et des cellules géantes). Le sublimé iodé est bien préférable pour les autres colorations; ce fixateur et, mieux encore, un mélange dans la proportion de 2 à 1 de sublimé à saturation et de formol à 10 %, présentent l'avantage de ne pas rétracter autant que l'alcool les grandes cellules et les cellules géantes.

Mais la technique de choix consiste à faire au moyen des organes frais (ganglions extirpés, pièces d'autopsie) des frottis sur lame ou des préparations par impression que l'on fixera par le liquide de Dominici ou par les vapeurs d'acide osmique. Dans ces préparations extemporanées on pourra étudier, plus aisément que dans les coupes, les éléments à granulations neutrophiles et déceler ainsi les réactions myéloïdes de certains foyers granulomateux, réactions qui passent facilement inaperçues dans les coupes. En outre, cette technique est la seule qui permette de préciser la structure des cellules de Sternberg.

Les petites cellules rondes d'aspect *lymphocytaire* offrent tous les caractères morphologiques des lymphocytes normaux du ganglion. Jamais on ne les voit en voie de division. Au début elles prédominent sur les autres types cellulaires, puis leur nombre diminue progressivement : certains lymphocytes présentent des signes de désagrégation ; leur noyau est rattatiné, fragmenté. D'autres se transforment en cellules d'un type différent. Nous reviendrons sur ce point.

Les *plasmazellen* doivent être recherchées et étudiées sur des coupes fixées à l'alcool et colorées au bleu polychrome ou bien à la pyronine-vert de méthyle (Pappenheim-Unna). Habituellement elles ont l'aspect typique

des plasmocytes à noyau unique, en rayon de roue, rejeté à l'un des pôles de la cellule. Dans certains cas on trouve quelques plasmazellen plus volumineuses que les autres, uni ou multinucléées.

Il n'est pas rare de voir les plasmazellen prédominer sur les lymphocytes et parfois même sur tous les autres types cellulaires. Par contre, certaines coupes en sont à peu près dépourvues. Il est vraisemblable que ces différences dépendent surtout de la phase à laquelle on surprend la lésion. Dans notre cas I, lors d'un premier examen histologique, nous avons trouvé des plasmazellen en quantité assez considérable pour former des îlots presque uniformes qui occupaient quelquefois la moitié d'un champ microscopique (grossissement = 1.200 diam.) ; dans un ganglion extirpé trois mois après, le nombre de ces cellules s'était réduit de telle façon qu'il fallait les rechercher pour en trouver quelques exemplaires épars. Les *mastzellen* seraient parfois assez nombreux. Dans nos coupes, elles étaient très rares.

Les *cellules éosinophiles* abondent dans la plupart des cas ; leur quantité est parfois telle que la coupe, examinée à un faible grossissement, apparaît comme piquetée d'une multitude de points rouges. A ces cas il faut en opposer d'autres où les éosinophiles font à peu près défaut. Il n'est pas douteux que la présence ou le défaut de réaction éosinophile dépende, en général, de la phase évolutive de la lésion. Dans notre cas I il nous a été possible de suivre les étapes successives du processus grâce à l'examen comparé de ganglions extirpés successivement chez le même malade. A peine indiquée dans les coupes de la pièce a, la réaction éosinophile était très marquée et diffuse dans la pièce b, extir-

pée trois mois après la première. Dans ce cas la réaction éosinophile succédait à la réaction plasmacellulaire qu'elle paraissait remplacer. D'une manière générale, le nombre des éosinophiles diminue considérablement à une phase tardive, lorsque la fibrose est accentuée et étendue. Il est possible, mais le fait n'est pas démontré, que l'histio-éosinophilie fasse défaut pendant toute l'évolution de certaines lymphogranulomatoses.

Assez souvent les auteurs ont signalé que l'éosinophilie des foyers ganglionnaires était beaucoup plus accentuée que celle des autres localisations granulomateuses.

Dans nos coupes nous avons vu les cellules éosinophiles disséminées sans aucun ordre dans toute l'étendue de la lésion. D'autres auteurs les ont vues prédominer dans certaines parties du tissu : au pourtour de la lésion (Sherman et Gaylord, K. Ziegler), le long des vaisseaux (Lehndorff), au voisinage des foyers nécrotiques (Schridde). Dans d'autres cas, elles paraissaient au contraire diminuer aux alentours des zones de nécrose.

Morphologiquement, ces cellules diffèrent sensiblement des éosinophiles ordinaires du sang. De même que R. Hertz nous n'avons pas trouvé de formes polynucléées ; les éléments à noyaux bilobés prédominaient et nous notions un assez grand nombre d'éosinophiles à noyau unique et rond, nettement délimité et fortement coloré. Ces noyaux ressemblaient à ceux des lymphocytes.

Rarement le type prédominant parmi les cellules éosinophiles est un élément mononucléé à noyau volumineux et relativement clair : il s'agit alors de myélocytes éosinophiles (Beitzke).

Leucocytes polynucléaires à granulations neutrophili-

les. — Ces cellules présentent, pour la plupart, les caractères des éléments granuleux jeunes.

Les grandes cellules à gros noyaux ont été décrites sous des noms divers : grandes cellules d'aspect endothélial, grosses cellules à noyau vésiculeux, grandes cellules libres, etc. Seul le terme de cellules épithélioïdes qui leur a été appliqué par un certain nombre d'auteurs (Reed, Fabian, Hertz) doit être rejeté car il prête à confusion et il est impropre.

Leurs dimensions sont variables.

Dans les coupes colorées à l'hématéine-éosine, les gros noyaux de ces cellules apparaissent pâles par contraste avec lymphocytes de la préparation. Leur forme est ronde ou ovale, le réseau chromatinien semble lâche et souvent même le noyau présente un aspect vésiculeux. Il contient un ou plusieurs nucléoles fortement colorés. Dans les coupes ainsi traitées le protoplasme est à peine coloré, mal délimité ; les cellules paraissent se confondre les unes avec les autres.

On obtient une coloration bien meilleure du protoplasme en traitant les coupes par le bleu polychrome ou par le vert de méthyle-pyronine.

Au bleu d'Unna le protoplasme est coloré en bleu pâle, le noyau est très pâle, la membrane est nettement dessinée en bleu foncé ; enfin, un ou plusieurs nucléoles très fortement teintés se détachent dans l'aire du noyau clair.

Au vert de méthyle-pyronine le noyau apparaît en vert clair, le protoplasme et les nucléoles en rouge vif.

Dans la plupart des cas un grand nombre de ces cellules se trouvent en état de karyokinèse. Ces mitoses qui attirent l'œil par l'intensité de leur coloration sont

les unes typiques, les autres anormales (inégaies ou multipolaires). On observe les figures les plus irrégulières, ramifiées, en corne de cerf, etc.

Par contre, il est des cas où l'on trouve peu de mitoses.

La cytologie des grandes cellules uninucléées sera étudiée avec plus de précision sur des frottis ; nous y reviendrons à propos des formes giganto-cellulaires.

Certaines de ces cellules sont très volumineuses ; leur noyau est arrondi, bourgeonnant, multilobé et contient toujours de gros nucléoles vivement colorés.

On trouve ainsi tous les intermédiaires entre les grandes cellules d'aspect endothélial et les cellules géantes à noyau volumineux, polymorphe, rond, ovale ou mûriforme. A côté de ces cellules à noyau unique et bourgeonnant on trouve, en quantité variable suivant les cas, des éléments gigantesques à type plasmodial contenant deux, trois noyaux séparés ou même davantage.

Sternberg considérait dès 1898 et considère actuellement encore que ces grandes cellules et ces cellules géantes sont des éléments très particuliers, caractéristiques du lymphogranulome. Un grand nombre d'histologistes partagent cette opinion ainsi qu'en témoignent les termes de cellules de *Sternberg*, de granulom cells, de cellules géantes du type *Sternberg* (*Sternberg'sche granulomriesenzellen*) qui leur ont été appliqués.

Dans les coupes, quel que soit le colorant employé, ces cellules géantes présentent les mêmes réactions tinctoriales que les grandes cellules décrites. Leur noyau semble également clair, parfois vésiculeux ; les

nucléoles sont très apparents ; le protoplasme est plus ou moins faiblement teinté selon le colorant.

La cytologie de ces différents éléments doit être étudiée sur des frottis.

Au triacide, le protoplasme n'est pas granuleux ; le noyau est peu coloré. Des préparations colorées à l'éosine-bleu de toluidine montrent que le protoplasme des grandes cellules et des cellules géantes est faiblement basophile. C'est le Giemsa qui permet d'obtenir les colorations les plus belles. Le noyau, loin d'avoir l'apparence vésiculeuse qu'il présente si souvent dans les coupes, est ici bien coloré, riche en chromatine. Celle-ci présente une teinte rougeâtre. Les nucléoles sont colorés en bleu pâle. Le protoplasme, abondant, présente de petits grains rougeâtres sur un fond bleu pâle.

Les cellules géantes du lymphogranulome présentent fréquemment des figures de karyokinèse multipolaires et irrégulières.

Cette multiplication active prouve que ces éléments qui diffèrent des cellules géantes du type Langhans par leur morphologie et leurs réactions tinctoriales, s'en distinguent également par leurs caractères biologiques.

On ne risque guère de confondre ces deux types. La cellule géante du lymphogranulome présente souvent un noyau unique bourgeonnant tel qu'on ne le rencontre pas dans la cellule de Langhans. Alors même qu'il s'agit d'éléments plasmodiaux multinucléés, les noyaux volumineux, disposés en amas irréguliers au centre de la cellule, ne ressemblent pas aux noyaux groupés en anneau ou en fer à cheval que l'on voit en bordure des cellules géantes du type Langhans. La signification bio-

logique de ces deux sortes de cellules est tout à fait différente : l'un de ces types cellulaires est d'emblée voué à la nécrose, l'autre n'y aboutit qu'après une phase de vie et de multiplication intenses.

Il est vrai que le mode de formation de la cellule géante de Langhans est encore discuté. *Benda* et son élève *Wakabayashi* s'élèvent contre la théorie qui en fait le résultat d'une confluence et d'une fonte cellulaires. De l'étude de la cytologie fine de son protoplasme, ces auteurs ont cru pouvoir conclure qu'elle représente, au point de vue histogénétique, un élément cellulaire unique. Quoi qu'il en soit, *Benda* est obligé de reconnaître qu'il n'a jamais vu de mitoses dans les cellules géantes du type Langhans.

Si le diagnostic cytologique de ces deux espèces de cellules géantes ne présente guère de difficultés, il n'en est pas de même de la différenciation de certaines cellules géantes du granulome d'avec les mégakaryocytes de la moelle osseuse. Ici la ressemblance morphologique est beaucoup plus grande. Bien que *Sternberg* (1912) ait protesté contre le qualificatif de mégakaryocytes donné aux cellules à noyau multilobé de la lymphogranulomatose, nous sommes obligés de reconnaître que cette distinction est parfois impossible. Des hématologistes dont la compétence n'est pas discutable ont mentionné cette ressemblance (*Bezançon* et *Griffon*, *Beitzke*, *Hirschfeld*, *Pappenheim*, etc.).

Sur des frottis colorés au *Giemsa*, les différences morphologiques entre certaines cellules du type *Sternberg* et les mégakaryocytes d'origine médullaire sont véritablement minimes. La bordure agranuleuse des mégakaryocytes décrite par *Schridde* faisait défaut dans les

cellules géantes de nos frottis de ganglions granulomateux. Or, la constance de ce détail de structure et son importance ne sont pas établies. Cette question appelle de nouvelles recherches. Elle est intéressante, car elle met en cause la spécificité du mégakaryocyte que la plupart des hématologistes considèrent comme un élément appartenant exclusivement au tissu myéloïde.

Foyers de nécrose. — Parmi les cellules précédentes, il en est qui présentent des signes de désagrégation : rétraction de la chromatine et caryolyse. La destruction de ces éléments *n'entraîne pas d'une manière régulière* la production de zones de nécrose de quelque étendue. On voit par-ci, par-là, un élément protoplasmique au sein duquel le noyau a disparu, et c'est tout.

Si les foyers de nécrose ne sont pas constants, ils s'observent cependant dans un grand nombre de cas. On les rencontre aussi bien dans les parties cellulaires qu'au milieu des zones fibreuses.

L'inconstance des foyers de nécrose et leur distribution irrégulière, sans rapport fixe avec l'un des différents éléments qui entrent dans la constitution du lymphogranulome, expliquent les divergences qui se manifestent parmi les auteurs au sujet de l'interprétation de ces nécroses.

Alors que Sternberg considère que « ce tissu de granulation présente, par places, une tendance marquée à la nécrose », d'autres auteurs, comme K. Ziegler, pensent que la nécrose ne fait pas partie intégrante du processus ; elle résulterait d'infections secondaires.

Origine et mode de formation des différents types de cellules. — Les *plasmazellen* et les *éosinophiles* proviennent de la transformation des cellules lymphoïdes.

K. Ziegler estime que les éosinophiles prennent leur origine dans la moelle osseuse ; pour expliquer les cas d'histio-éosinophilie sans éosinophilie sanguine, cet auteur admet que les cellules à grains acidophiles sont attirées dans les ganglions par un tactisme particulier et retenues à ce niveau. La morphologie du noyau et la formule des éosinophiles établis selon la classification d'Arneth nous ont paru plaider en faveur de leur origine lymphocytaire. Le pourcentage des formes mono et binucléées était toujours accru au dépens de celui des formes polynucléées dans les coupes que nous avons examinées à ce point de vue.

Les *grandes cellules* et les *cellules géantes* qui en dérivent proviennent des cellules fixes qui se sont hypertrophiées et qui sont devenues libres. Sternberg estime qu'elles sont d'origine endothéliale, Kreibich les croit formées aux dépens des fibroblastes.

K. Ziegler pense que les cellules endothéliales des sinus donnent naissance par desquamation à une partie des grandes cellules libres, mais la majeure partie proviendrait, selon lui, des fibroblastes du stroma des organes lymphatiques.

Quant aux *leucocytes polynucléaires neutrophiles*, leur présence dans les granulomes résulte d'un apport diapédétique.

En résumé, l'œdème, la leucocytose, l'hypertrophie et la multiplication des cellules fixes, l'endovascularite, l'épaississement des parois vasculaires, la périvascularite, la sclérose traduisent la réaction inflammatoire chronique.

La présence des grandes cellules libres et des cellules géantes traduit la réaction phlegmasique endothéliale.

La transformation d'une partie des cellules lymphoïdes en plasmazellen et en éosinophiles indique également le caractère inflammatoire de la lésion.

Si nous cherchons à dégager de l'étude descriptive et analytique qui précède un aperçu général de l'*histogénèse* de la lésion, nous verrons que l'on peut se représenter de la manière suivante l'évolution de ce granulome particulier.

Le processus est annoncé par une accumulation de lymphocytes (que certains auteurs interprètent comme de l'hyperplasie lymphoïde) et par de l'infiltration œdémateuse. Très rapidement les lymphocytes cessent de prédominer : les uns se transforment en plasmazellen et en éosinophiles, les autres sont voués à la destruction.

Les cellules endothéliales des sinus et des vaisseaux s'hypertrophient et desquament sous l'influence de l'inflammation. Devenues libres, elles grossissent encore et se multiplient activement ainsi qu'en témoigne la présence des mitoses. Bon nombre de ces karyokinèses sont anormales, multipolaires ; la segmentation secondaire du protoplasme fait souvent défaut. Il en résulte la formation de cellules volumineuses à noyau simple, bourgeonnant ou franchement multilobé et d'éléments multinucléés à type plasmodial. Un certain nombre des cellules conjonctives fixes subissent la même évolution, elles augmentent de volume, leur noyau se gonfle, puis elles deviennent libres et se multiplient d'une manière intense selon le mode mitotique. D'autres fibroblastes entrent en réaction scléroblastique ; les fibrilles se différencient, s'isolent en un réseau fibrillaire fin et délicat, puis plus épais. Finalement se constituent de gros-

ses travées de faisceaux conjonctifs et la lésion se termine par induration fibreuse. Souvent ce tissu scléreux subit la dégénérescence hyaline.

Mais tandis qu'en un point la lésion inflammatoire aboutit à la fibrose, le processus de prolifération cellulaire recommence de plus bel en un point voisin : de nouveau apparaissent des cellules d'aspect endothélial qui grossissent, deviennent géantes, leur noyau gonflé se lobe ou se scinde sans que la division nucléaire soit suivie de segmentation protoplasmique et, finalement, ces cellules se désagrègent après une phase de multiplication active.

Mais toujours de nouvelles générations de cellules viennent remplacer les éléments nécrosés.

Ainsi, au sein d'un seul et même foyer, la lésion se trouve toujours aux différents stades de son évolution. On n'a jamais vu la fibrose totale et complète d'un ganglion. C'est surtout ce constant renouveau qui différencie, au point de vue histologique, le lymphogranulome malin des granulomes bénins.

Diagnostic histologique. — En raison de l'insuffisance habituelle des renseignements fournis par l'examen clinique, en raison de la variabilité des données de l'hématologie, le diagnostic de la lymphogranulomatose ne peut être établi bien souvent que par l'examen histologique d'un ganglion extirpé.

Il y a donc lieu d'insister sur les difficultés et sur les causes d'erreur que l'on peut rencontrer au cours de cet examen.

A la phase initiale du processus, les lymphocytes prédominent parfois à tel point que l'on croit, à première

vue, avoir affaire à une lésion d'hyperplasie pure (lymphadénome) (1).

Même à ce stade qui est celui qui prête le plus aux erreurs d'interprétation, la lésion est cependant beaucoup moins uniforme que celle des lymphadénomatoses. Aux lymphocytes se joignent quelques cellules endothéliales, quelques éosinophiles et de rares plasmazellen.

A une phase un peu plus avancée, lorsque le caractère inflammatoire s'accuse davantage mais que le granulome ne présente pas encore son remarquable polymorphisme cellulaire, on peut, d'après Benda, songer à la tuberculose ou à la syphilis, incipientes.

Par contre, le lymphogranulome arrivé à sa période d'état diffère à tel point de toutes les autres lésions hypertrophiantes des ganglions lymphatiques qu'un examen microscopique, même rapide, ne laisse subsister aucun doute.

Si le diagnostic histologique est très facile dans les cas typiques — et ce sont de beaucoup les plus nombreux — il n'en est pas de même dans les cas où le polymorphisme cellulaire est peu accusé et dans ceux assez rares à la vérité, où la prolifération du stroma conjonctif n'aboutit pas à la formation de tissu fibreux.

1. Nous employons le terme lymphadénome dans son sens strictement anatomique (hyperplasie réticulo-lymphocytaire); il correspond au lymphocytome de Sabrazès, au lymphocytome typique de Ménétrier. Quant au lymphocytome de Ribbert (*Geschwulstlehre*, Bonn. 1904) ce n'est pas une entité histopathologique. Cet auteur englobe, dans une seule et même description, la lésion ganglionnaire de la lymphadénomatose (lymphocytome typique de Ménétrier) et celle que nous appelons granulome malin (Benda). Il y a là une confusion regrettable de deux lésions nettement distinctes.

Nous sommes ainsi amenés à étudier les différentes formes histologiques que peuvent revêtir les lésions de la lymphomatose granulomateuse.

Formes histologiques (1). — Certaines formes, tout en étant moins polymorphes que celle que nous avons choisie comme type de description, sont encore très caractéristiques. Disséminés dans un réseau irrégulier de tissu fibro-conjonctif des lymphocytes nombreux alternent avec des éosinophiles, des fibroblastes et surtout avec de grosses cellules libres à noyau clair qui constituent l'élément principal de la lésion. On ne trouve ni plasmazellen, ni mastzellen, ni cellules géantes du type Sternberg, ni polynucléaires neutrophiles. Les cellules d'aspect endothélial présentent peu de figures karyokinétiques.

Cette forme est facile à reconnaître.

Prolifération discrète ou nulle des fibres conjonctives : formes cellulaires de la lymphogranulomatose. — Le tissu peut rester exclusivement cellulaire pendant une période assez longue. Il semble même, dans certains cas, que la prolifération fibreuse puisse faire défaut pendant toute l'évolution de l'affection.

1. K. Ziegler décrit une forme « purement hyperplastique de la maladie de Hodgkin » (sensu strictiori). Il considère ce type histo-pathologique non comme une phase initiale, éphémère, mais comme une forme durable, sinon définitive de maladie de Hodgkin. (Ziegler donne à ce terme la signification qui lui a été assignée par Chiari, c'est-à-dire celle de lymphomatose granulomateuse.)

A notre avis, cette « forme » est à rejeter. Une lésion de cet ordre représente le substratum anatomique des lymphadénomatoses et n'a rien de commun avec la maladie de Sternberg. On ne voit pas l'avantage qu'il y aurait à embrouiller des faits que l'on a eu tant de peine à démêler.

Ce sont des faits de ce genre qui en ont souvent imposé pour des sarcomes. Ils ne représentent cependant qu'une variété de lymphogranulomes.

D'une part, il existe des formes de passage entre les formes fibro-cellulaires et les formes exclusivement cellulaires. La réaction scléroblastique des cellules conjonctives dont le protoplasme apparaît fibrillaire ou vacuolaire, la présence de fines fibrilles en voie de différenciation ou déjà séparées des fibroblastes, la constatation d'un réseau imparfait de fibres délicates, telles sont les caractéristiques de ces types de transition.

D'autre part Benda, Longcope ont montré par l'étude de biopsies successives que les lymphogranulomes à constitution uniquement cellulaire ne représentent souvent qu'un premier stade de la lésion ; la fibrose vient par la suite se surajouter à la prolifération des cellules.

Les difficultés d'interprétation sont plus grandes encore dans certaines formes — assez rares d'ailleurs — où les grandes cellules à noyau bourgeonnant et les cellules géantes prédominent au point de constituer à elles seules la presque totalité de la lésion. Hirschfeld vient de publier un cas de ce genre (1912).

La coupe du ganglion montrait partout de grandes cellules d'aspect particulier que l'on aurait pu prendre, à première vue, pour des cellules tumorales : grosses cellules libres à noyau simple ou bourgeonnant dont certaines ressemblaient à des mégacaryocytes.

C'est là un type cellulaire que l'on rencontre habituellement dans le lymphogranulome, mais il s'y trouve d'ordinaire en quantité beaucoup moins considérable. Dans cette forme particulière, ces cellules, toutes semblables, se groupent en îlots ou même en nappes d'aspect

uniforme. Cependant, il est des points de la coupe où d'autres cellules se mêlent aux éléments précédents. Ce sont de petites cellules rondes d'aspect lymphocytaire, des plasmazellen mises en évidence par des colorations au bleu d'Unna ou au réactif de Pappenheim (vert de méthyle-pyronine). Celles-ci apparaissent parfois en grande quantité. On trouve encore quelques rares mastzellen, quelques fibroblastes. Par-ci, par-là, quelques fibres conjonctives. Mais tous ces éléments sont très épars. Par places, on peut voir de petits foyers nécrotiques. Dans le cas de Hirschfeld la rate contenait également de petits foyers de cellules géantes.

Hirschfeld se demande si les particularités histologiques des cas de ce genre ne dépendraient pas de l'évolution extrêmement rapide de l'affection. Cet auteur fait remarquer que l'on retrouve dans cette forme tous les types cellulaires des lymphogranulomes les plus typiques.

Pour notre part, nous estimons que c'est à juste raison que Hirschfeld a interprété son cas comme une forme de lymphogranulomatose. Un cas analogue (pas tout à fait semblable), publié en 1909, avait été étiqueté par Beitzke « granulome mégacaryocytaire ».

Mais il est bien certain que des faits de ce genre laissent le champ ouvert à des interprétations diverses. Ainsi, cette lésion correspond assez bien à ce que Ribadeau-Dumas et Dominici décrivent sous le nom de lymphosarcome avec phénomènes inflammatoires. Pour ces derniers histo-pathologistes la lésion résulterait de la combinaison, de l'intrication de deux processus, l'un néoplasique, l'autre inflammatoire, qui relèveraient peut-être d'une étiologie commune.

Forme scléreuse. — La granulomatose peut aboutir à

la formation de vastes nappes de sclérose mais jamais on ne voit un ganglion complètement transformé en tissu fibreux. Il reste toujours des vestiges du stade cellulaire du granulome sous forme d'îlots de cellules de toutes sortes : lymphocytes, plasmazellen, éosinophiles, cellules géantes mélangées. Ces amas de cellules emprisonnées dans le tissu fibreux permettront toujours de remonter à l'origine de la sclérose.

De plus, la sclérose de la granulomatose est toujours *diffuse*, facile à distinguer de la *sclérose en foyer* de la tuberculose ganglionnaire à forme sclérosante. Cette disposition en foyer demeure très apparents alors même que l'organe tout entier a été envahi par la fibrose tuberculeuse.

Forme à prédominance de plasmazellen. — Il n'est pas très rare de voir les plasmazellen prédominer sur les autres types cellulaires, dans certains champs du moins (K. Ziegler, nous-même). Mais le polymorphisme reste néanmoins manifeste : de nombreux lymphocytes, des éosinophiles, quelques cellules endothéliales s'interposent aux plasmocytes.

Il n'en était pas de même dans le cas rapporté en 1909 par *Maresch* et dans l'observation analogue que *Vogt* a publiée récemment.

Dans le cas type de *Maresch* on trouva à l'autopsie des engorgements ganglionnaires généralisés et des nodules dans le foie. La rate et la moelle osseuse participaient au processus, mais à un moindre degré. Les foyers étaient formés presque exclusivement de plasmazellen. Partout les lésions respectaient la capsule ganglionnaire; nulle part on ne pouvait noter le moindre caractère d'agressivité.

L'auteur sépare les faits de ce genre des lymphomatoses purement hyperplastiques (lymphadénomatoses); en raison de l'absence de tout caractère infiltrant il les distingue également des plasmocytomes, tumeurs malignes vraies.

Maresch interprète son cas comme une variété presque monomorphe de granulomatose (lymphogranulomes multiples plasmacellulaires). De même, Vogt parle de lymphogranulomatose plasmacellulaire.

A notre avis, cette lésion à prédominance de plasmazellen, systématisée à l'appareil lymphatique (ganglions, rate), dépourvue de tout caractère infiltrant méritait en effet d'être distinguée des plasmocytomes multiples tels qu'on les observe dans les os. Ces myélomes à plasmazellen, qui siègent à peu près exclusivement dans la moelle des os, n'intéressent pas les tissus de l'appareil lymphatique et présentent habituellement une évolution envahissante et destructrice.

Mais il se peut que cette distinction entre le plasmocytome, tumeur maligne vraie, et le granulome à plasmazellen prédominantes soit un peu artificielle : nous rappellerons, à ce sujet, le cas publié par *Hedinger*. Dans cette observation, un granulome à prédominance de plasmazellen paraît avoir été le point de départ d'un plasmocytome.

Formes avec prédominance de polynucléaires neutrophiles. — Notre cas II en est un exemple très net.

La coupe du ganglion montre d'épaisses travées de faisceaux conjonctifs œdémateux circonscrivant des mailles inégales dont l'aire est occupée essentiellement par trois ordres de cellules :

Des leucocytes polynucléaires à granulations neutro-

philes qui dominant nettement ; puis des lymphocytes ; enfin, en troisième lieu dans l'ordre quantitatif, les grandes cellules libres à noyau clair et les cellules géantes à noyau simple ou bourgeonnant. Très peu de plasmazellen, peu d'éosinophiles, pas de mastzellen. La dégénérescence hyaline des faisceaux conjonctifs était très marquée par places ; ceci explique peut-être que les ganglions présentaient une consistance assez molle malgré leur richesse en tissu conjonctif adulte. Il y avait des foyers de nécrose dans les parties fibreuses.

A ces formes, il convient d'opposer celles où l'infiltration de polynucléaires neutrophiles fait à peu près défaut. D'après K. Ziegler, l'absence de prolifération fibreuse va souvent de pair avec le défaut d'infiltration leucocytaire. Nous avons eu l'occasion d'examiner des coupes de lymphogranulome remarquables tout à la fois par leur pauvreté en polynucléaires et par l'intensité de la sclérose.

Formes avec histio-éosinophilie marquée et formes sans éosinophilie locale. — La réaction éosinophile des foyers ganglionnaires n'est pas toujours passagère. Dans certaines formes elle est remarquablement persistante. Rien ne nous explique pourquoi l'histio-éosinophilie est très accentuée et très durable dans tel cas de lymphogranulomatose alors qu'elle fait à peu près défaut dans tel autre cas.

II. — Étude histologique des lésions extraganglionnaires

Rate. — Les foyers de la rate ont exactement la même structure que ceux des ganglions. Ils peuvent se

développer dans les follicules ou dans la pulpe. Les foyers s'étendent, confluent pour former les nodules et les tumeurs que nous avons étudiés au chapitre de l'anatomie macroscopique. On peut trouver des foyers de nécrose dans les parties granulomateuses, mais aussi dans les portions où la pulpe splénique a conservé sa structure normale.

Les granulomes de la rate peuvent être confondus, lorsque leur structure est exclusivement cellulaire, avec des foyers de réaction myéloïde. Les grosses cellules mononucléées du granulome peuvent en imposer pour des cellules myéloïdes non granuleuses et certaines cellules géantes ne peuvent être distinguées des mégakaryocytes.

Foie. — Les foyers hépatiques se développent surtout dans les espaces portes; plus rarement dans les lobules, dans la capsule et les cloisons. K. Ziegler a cru observer que la réaction fibreuse y est moins marquée que dans les lésions des ganglions. D'autres auteurs (Hitschmann et Stross, p. ex.) signalent au contraire dans les granulomes du foie une fibrose intense (avec dégénérescence hyaline par places) qui prédomine sur l'élément cellulaire. Au fur et à mesure que le granulome gagne en étendue il remplace les cellules hépatiques.

Moelle osseuse. — Les foyers de granulome sont souvent assez peu étendus pour échapper à l'examen macroscopique. Dans d'autres cas, au contraire, une grande partie du tissu normal est remplacée par du tissu fibreux dont les interstices logent un nombre variable d'îlots cellulaires. Ces îlots sont constitués par des cellules conjonctives en réaction scléroblastique, par de grandes cellules libres d'aspect endothélial, par des cellules géan-

tes uni ou plurinucléées du type Sternberg. Parfois la granulomatose intéresse la moelle d'un grand nombre d'os. On peut voir un granulome médullaire s'étendre à l'os voisin.

Poumon. — A part les foyers propagés par contiguïté des ganglions du hile au parenchyme, on observe des granulomes irrégulièrement disséminés dans les poumons.

Les foyers des *reins* et des autres organes n'offrent aucune particularité histologique.

Peau. — Considérées au point de vue histopathologique, les lésions cutanées peuvent être réparties en deux catégories :

1° Des lésions de structure non caractéristique (prurigo, lésions urticariennes, bulleuses, etc.). Ce sont les plus fréquentes ;

2° Des lésions caractéristiques, nodules dermiques dont la structure est identique à celles des lymphogranulomes des ganglions, de la rate, etc. Cette lésion est très rare. On n'en connaît encore que quelques cas (obs. de Grosz, Hecht, Brunsgaard, Nobl, Heuck).

Le *granulome malin* ou *lymphogranulome de la peau* occupe toute l'épaisseur du derme, s'étendant jusqu'à l'hypoderme et remontant presque au niveau de l'épiderme. Les altérations prédominent dans la zone des glandes sébacées et sudoripares. Tantôt les limites en sont peu nettes, tantôt le nodule dermique est, au contraire, bien circonscrit et comme encapsulé par des faisceaux fibreux (cas de Nobl). La lésion est constituée par une multitude de cellules d'aspect divers disposées dans les mailles d'un réseau conjonctif qui résulte de l'hyperplasie du stroma conjonctif autochtone.

Dans certains cas on trouve des travées onduleuses de fibres collagènes dans presque toute l'étendue du granulome dermique ; il en était ainsi dans une coupe provenant de la collection d'*Arndt* que nous avons eu l'occasion d'examiner. Dans le cas de *Nobl* ce n'est qu'à la périphérie de la lésion que l'on trouvait des faisceaux collagènes ; au sein du granulome, il n'y avait encore ni épaissement fibreux, ni prolifération fibrillaire, bien que la lésion cutanée remontât à deux mois. La sclérose du tissu conjonctif se manifestait uniquement par la prolifération intense des fibroblastes du réseau conjonctif autochtone. Le granulome est formé, tout comme les foyers ganglionnaires et viscéraux, par des lymphocytes, des cellules conjonctives fréquemment en état de mitose, de nombreuses plasmazellen qui abondent surtout autour des glandes et des vaisseaux. Dans le cas de *Nobl* elles accompagnaient les capillaires jusque dans le corps papillaire. On voit également des leucocytes polynucléaires et les grandes cellules mono ou plurinucléées à protoplasme abondant (cellules géantes du type Sternberg), irrégulièrement disséminées au milieu des autres types cellulaires. Les capillaires sont élargis et leur endothélium est souvent gonflé.

En somme, dans le lymphogranulome de la peau on retrouve point pour point la structure des foyers ganglionnaires.

NODULES GRANULOMATEUX PÉRIGANGLIONNAIRES. — Les nodules groupés autour d'un ganglion représentent parfois des ganglions voisins préformés atteints par le processus pathologique ; habituellement il s'agit de foyers de granulome développés au sein du tissu cellulograisieux périganglionnaire dans des points où,

normalement, tout ganglion lymphatique fait défaut.

La genèse de ces nodules périganglionnaires est la suivante d'après Ziegler. On voit se produire en un point une accumulation de lymphocytes suivie très rapidement de la prolifération des cellules conjonctives, de réaction éosinophile : le tissu granulomateux se constitue. Le nodule augmente de volume et il s'entoure d'une pseudo-capsule en refoulant le tissu conjonctif environnant.

ENVAHISSEMENT DES ORGANES CONTIGUS. — Le processus granulomateux peut franchir la capsule du ganglion et infiltrer les organes voisins. Ce fait est loin d'être rare, surtout en ce qui concerne les muscles, le périoste.

L'envahissement des viscères par propagation de voisinage d'un granulome ganglionnaire s'observe surtout aux poumons ; l'infiltration de la peau par cette voie est exceptionnelle.

Envahissement local intramusculaire. — L'infiltration du muscle par le granulome peut se faire dans le tissu conjonctif interstitiel ou se manifester d'emblée par la prolifération des noyaux du sarcolemme. K. Ziegler a étudié avec beaucoup de soin cette transformation granulomateuse du muscle.

Le tissu cellulaire intramusculaire est le siège d'un granulome formé de lymphocytes, de polynucléaires éosinophiles, de cellules conjonctives altérées en voie de division nucléaire active et de cellules géantes plus ou moins nombreuses. Les fibres musculaires englobées par le granulome sont, pour la plupart, atrophiées. L'atrophie se manifeste par l'amincissement de la fibre et les modifications du sarcoplasme qui se scinde en fines

fibrilles, ou se désagrège en grumeaux ; par places il présente de l'œdème ou des vacuoles. Les noyaux de la fibre sont souvent pâles ; parfois il n'en reste pas trace. Il arrive cependant que les noyaux de la fibre musculaire prennent part à la prolifération ainsi que les noyaux du sarcolemme.

Le foyer granulomateux peut emprisonner des ilots de fibres musculaires, les unes peu altérées, les autres atrophiées. Il présente l'aspect caractéristique du granulome ganglionnaire, la sclérose s'associant en proportion variable à la prolifération des cellules conjonctives modifiées et à l'infiltration leucocytaire. *Les foyers de granulome du périoste* ne présentent rien de spécial. Le *poumon* est le seul viscère où l'on observe, assez souvent, la propagation de voisinage à point de départ ganglionnaire.

Le granulome parti des ganglions du hile progresse en suivant les cloisons conjonctives puis les éléments interalvéolaires, pénètre, par places, dans la lumière alvéolaire, entraînant la chute de l'épithélium. Les parois bronchiques peuvent être *envahies* et même perforées. Les parois vasculaires peuvent être infiltrées.

POINTS D'ATTAQUE ET VOIES D'EXTENSION DU PROCESSUS. NATURE DE LA LÉSION

L'étude comparative de la fréquence de chacune des localisations anatomiques de la granulomatose, étude faite d'un cas à l'autre et au cours des phases successives d'un même cas nous indiquera les *points d'attaque de la granulomatose et les voies d'extension du processus*.

Dans un premier groupè de faits, les ganglions lymphatiques d'une ou de plusieurs régions sont seuls intéressés par la granulomatose. Une deuxième catégorie d'observations — c'est celle qui englobe la grande majorité des cas — est caractérisée par l'adjonction aux lésions ganglionnaires de foyers granulomateux de la rate et, plus rarement, de granulomes de la moelle osseuse.

Fréquemment d'ailleurs il s'agit là de deux étapes de l'affection ; mais le processus peut rester indéfiniment au premier stade.

La granulomatose est donc, en général, une affection rigoureusement systématisée du tissu lymphatique ; la charpente conjonctive des ganglions en est le point d'attaque presque constant.

Mais il arrive assez souvent qu'un foyer de lymphogranulome, prenant une extension locale périnodulaire, dépasse les limites normales du tissu hématopoïétique,

se propage aux tissus voisins (tissu cellulo-adipeux, muscles, périoste, os, vaisseaux, viscères).

Enfin, on peut voir la granulomatose envahir des organes qui sont étrangers à l'appareil formateur de la lymphe et du sang, du moins chez l'adulte normal.

Ces organes sont, par ordre de fréquence : le foie, le rein, le poumon, les séreuses, la capsule surrénale, etc.

On voit donc que dans les faits de la troisième et de la quatrième catégorie la granulomatose ne respecte plus les limites topographiques des tissus à fonction hématopoïétique telles que les fixe l'histologie normale de l'homme adulte. Mais le point d'attaque est le même (stroma du tissu adénoïde) et le processus prédomine toujours dans les organes à fonction lymphopoïétique alors même qu'il a entraîné la formation de nodules pseudo-métastatiques dans les organes les plus divers. Nous verrons plus loin comment il faut interpréter ces foyers *en apparence* extra-hématopoïétiques.

L'extension de la granulomatose, à partir de son point d'attaque ganglionnaire, se fait par plusieurs voies.

1° Par voie lymphatique, de ganglion à ganglion et d'un groupe ganglionnaire à l'autre. Habituellement cette propagation lymphatique se fait par région : tous les ganglions d'un segment du corps sont touchés, ceux des autres segments sont indemnes. Mais certaines observations démontrent que le processus peut se propager des aisselles aux aines par la seule voie des lymphatiques superficiels ;

2° Par la voie sanguine, la granulomatose se propage à la rate, au foie, et à la peau, etc. ;

3° Par propagation contiguë aux tissus périganglionnaires ou, plus exactement, périnodulaires.

Le mode intime de la propagation sera étudié au chapitre suivant, car cette étude intervient dans la solution du problème de la *nature* du processus.

Nature de la lésion. — La question de la nature du processus est encore pleine d'obscurité malgré l'intérêt qu'elle a suscité et malgré les nombreuses discussions auxquelles elle a donné lieu. La stérilité de pareils débats n'a rien d'étonnant : on s'est acharné à vouloir appliquer aux lésions du tissu hématopoïétique le critérium dont on se sert pour apprécier la malignité des tumeurs des autres tissus. On a voulu mettre en parallèle des choses qui ne sont pas comparables.

A vrai dire, on pourra discuter indéfiniment sur le thème « inflammation ou sarcome » tant que l'étiologie de la maladie de Sternberg et celle des tumeurs malignes « vraies » ne seront pas complètement élucidées.

Quelques auteurs ont pensé qu'il s'agissait d'un processus d'emblée et essentiellement tumoral : la lésion présenterait tous les caractères biologiques et morphologiques de la malignité.

A l'appui de cette théorie on a invoqué l'aspect atypique des grandes cellules à noyau clair et des cellules géantes à noyau bourgeonnant ou à noyaux multiples, la fréquence et l'atypie des mitoses, l'envahissement, l'infiltration des organes voisins et la « généralisation par métastases ».

Telle est la manière de voir de *Tsunoda* qui considère la lésion comme un « sarcome primitif des lymphogonies ». La multiplicité des foyers s'expliquerait par la production d'embolies cellulaires.

Cet auteur est à peu près seul de son avis depuis

que Dietrich qui fut un défenseur de la théorie sarcomateuse est revenu sur son opinion première.

On conçoit difficilement, en effet, qu'un histologiste puisse méconnaître le caractère inflammatoire de ces tumeurs. Nous avons suffisamment insisté sur ce point ; nous n'y reviendrons pas.

Mais il faut reconnaître que la constatation de réactions phlegmasiques dans une lésion n'exclut pas la possibilité d'une combinaison de deux processus l'un inflammatoire, l'autre néoplasique qui s'y trouveraient intriqués.

Examinons donc si la lésion qui fait l'objet de cette étude présente dans sa texture des éléments qui ne peuvent s'expliquer que par l'adjonction d'un processus néoplasique au processus inflammatoire. Certes, la fréquence des mitoses, l'irrégularité, l'« atypie » des figures karyokinétiques et le polymorphisme nucléaire qui en résulte rappellent le tableau cytologique que nous offrent certains sarcomes atypiques à croissance rapide.

Cependant, aucun de ces caractères n'appartient en propre aux tumeurs malignes. Faut-il rappeler que l'on peut reproduire expérimentalement au moyen de substances chimiques (iodure de potassium, acide chromique, sulfate de zinc), toute la série des karyokinèses anormales dont les cellules néoplasiques sont le siège ?

D'autre part, la lésion ne présente aucune des autres caractéristiques des tumeurs du tissu conjonctif. Les capillaires ont une paroi propre. La présence d'un réseau *diffus* de fibres conjonctives adultes constitue, elle aussi, un phénomène inhabituel dans le sarcome, où la sclérose peut se surajouter à la périphérie des faisceaux de cellules sarcomateuses, mais où l'on ne voit pas fibres

et cellules proliférer parallèlement et s'entremêler intimement.

Il est vrai que M. Darier a décrit sous le nom de *sarcome cutané atypique à cellules polymorphes* une lésion dont la charpente est formée parfois par un réseau aréolaire de fibres conjonctives adultes, lésion qui est dépourvue de vaisseaux lacunaires et qui ne présente pas une limitation aussi nette que les sarcomes typiques.

Si l'on adopte la manière de voir de cet histologiste il devient de plus en plus malaisé de préciser la notion de sarcome.

Trouverons-nous, à défaut de caractères morphologiques de malignité, des propriétés biologiques qui puissent nous fournir des arguments en faveur de la nature sarcomateuse de la lésion ?

Pappenheim et un certain nombre d'auteurs à sa suite estiment que l'étude biologique est susceptible d'éclairer le problème, à condition que l'on évite d'envisager d'une manière globale tous les cas de maladie de Sternberg. L'éminent hématologiste berlinois pense qu'il est nécessaire de considérer séparément deux ordres de faits.

Une première catégorie est représentée par les cas de granulomatose qui restent limités au tissu hématopoïétique préformé et apparent, c'est-à-dire aux organes au sein desquels ce tissu se localise normalement chez l'homme adulte.

Dans ces cas, le doute n'est pas permis : il s'agit d'un processus inflammatoire qui frappe systématiquement les tissus de l'appareil lymph.-hématopoïétique. Il n'y a point ici, comme dans les néoplasies vraies, une tumeur *primitive* et des tumeurs *secondaires* résultant

de la greffe d'embolies cellulaires : tous les foyers (ganglions, rate, moelle osseuse) sont équivalents. Chacun d'entre eux est né sur place ; il résulte de la prolifération autochtone des tissus.

La multiplicité des foyers s'explique par la dissémination de la cause irritante qui serait douée d'une nocivité élective à l'égard du tissu hématopoïétique.

Le processus serait plus complexe dans une deuxième catégorie de faits. Celle-ci comprendrait les granulomatoses dont certains foyers sont situés en dehors des territoires normaux de l'appareil hématopoïétique et les formes qui dépassent ces limites par infiltration des tissus circonvoisins.

Pappenheim admet que, dans les cas de ce genre, la granulomatose, processus purement inflammatoire en soi, devient la cause occasionnelle d'une prolifération sarcomateuse vraie si elle vient à se développer chez un individu dont les tissus présentent une « prédisposition tumorale ». Les cellules du granulome peuvent manifester d'emblée des propriétés tumorales ou ne les acquérir que secondairement. Ainsi la prédisposition néoplasique des tissus d'un individu serait mise en évidence à l'occasion du développement de la lymphogranulomatose.

Cette « granulo-sarcomatose » aurait, contrairement à la granulomatose « purement inflammatoire », tous les caractères des tumeurs malignes : multiplication cellulaire illimitée, agressivité locale, généralisation par métastases (embolies cellulaires).

Cette théorie n'est pas à l'abri de toute critique.

1° L'examen histologique ne révèle pas la moindre différence morphologique entre les lésions des « formes agressives ou sarcoïdes » et celles des formes « purement

inflammatoires » de la lymphogranulomatose. Cette remarque s'applique du moins à la grande majorité des cas de « granulo-sarcomatose » et de soi-disant « transformation en sarcome ». Dietrich lui-même qui croyait autrefois à la nature sarcomateuse de la maladie de Sternberg avait mis en relief l'identité de structure des formes « simples » et des formes d'allure sarcomateuse.

Nous avons eu l'occasion de faire cette même constatation dans notre cas I.

Il est possible cependant, ainsi que tend à l'établir une observation récente de von Müllern et Grossmann, qu'une lymphosarcomatose authentique, c'est-à-dire une lésion formée uniquement de cellules rondes d'aspect lymphocytaire puisse se greffer sur une granulomatose préexistante. Mais c'est là une exception rarissime.

2° Contrairement à l'argumentation de Pappenheim, il n'y a pas plus de raisons d'interpréter comme des métastases les foyers hépatiques, pulmonaires, rénaux de certaines granulomatoses, qu'il n'y a de raisons de considérer comme telles les foyers ganglionnaires et spléniques des formes communes dites « purement inflammatoires ». Comment prouvera-t-on que les nodules granulomateux situés en dehors des limites topographiques du tissu sanguiformateur préformé et apparent représentent des métastases vraies (produites par le mécanisme de l'embolie cellulaire) alors que ce tissu existe à l'état potentiel et latent partout où il y a du tissu conjonctif périvasculaire, c'est-à-dire dans tous les organes de l'économie ? On sait, en effet, que sous l'influence de certaines causes d'irritation, les cellules conjonctives périvasculaires peuvent en proliférant édifier des foyers lymphoïdes ou myéloïdes.

L'ubiquité des cellules mères du tissu hématopoïétique, d'une part, et, de l'autre, la dissémination d'un agent pathogène doué d'un pouvoir irritant électif à l'égard du stroma de ce tissu nous paraissent expliquer d'une manière satisfaisante la présence de granulomes dans des organes qui, chez l'adulte normal, sont étrangers à l'appareil formateur de la lymphe et du sang.

On a invoqué enfin, en faveur de la nature sarcomateuse de la lymphomatose granulomateuse, le fait que certains lymphogranulomes, dépassant les limites de l'organe lymphatique où ils se sont développés, s'étendent aux tissus circonvoisins. Dans cette extension on a voulu voir un « envahissement à la manière d'une tumeur ». — Il n'est pas difficile de réfuter cet argument. — Ne retrouve-t-on pas cette même infiltration de voisinage dans d'autres inflammations chroniques ? Il est courant de voir un syphilome dépasser les limites de l'organe au sein duquel il a pris naissance et les tuberculoses ostéo-articulaires envahissent les parties molles environnantes tout comme certains lymphogranulomes. Le granulome ne franchit pas la barrière de l'organe lymphoïde pour pénétrer dans les tissus contigus, ce sont les éléments interstitiels des organes circonvoisins qui deviennent le siège d'une prolifération granulomateuse autochtone sous l'influence de la diffusion de l'agent causal.

En résumé, il nous semble qu'entre les formes dites sarcoïdes et les formes non infiltrantes de la lymphogranulomatose il n'y a que des différences de degré et non pas une différence essentielle.

Dans les deux variétés nous avons affaire à des pseudotumeurs inflammatoires.

ÉTUDE DES RELATIONS DE LA LYMPHOGRANULOMATOSE

**avec les autres lésions systématisées de
l'appareil hématopoïétique**

La ressemblance clinique de la lymphadénomatose, de la lymphosarcomatose et de la lymphogranulomatose, la similitude de leurs manifestations cutanées, la gravité du pronostic, commun à ces trois lésions systématisées de l'appareil lymphatique, voilà autant de facteurs qui semblent indiquer une certaine parenté entre les trois processus. Cette impression a suggéré à plus d'un clinicien l'hypothèse que ces types histopathologiques ne représentent que les divers modes de réaction d'un tissu en présence de causes identiques.

Pour notre part, laissant de côté toute hypothèse, nous nous bornerons à étudier les rapports réciproques de ces lésions en nous plaçant à un point de vue strictement anatomique.

Cette étude est intéressante car elle nous montrera qu'il semble exister un véritable antagonisme entre certains types histopathologiques, et que d'autres lésions, au contraire, sont susceptibles de se combiner.

Lymphogranulomatose et lymphadénomatose. — Ce

sont là deux modes de réaction essentiellement différents l'un de l'autre.

On pourrait objecter que la granulomatose traverse une phase d'hyperplasie lymphoïde et qu'il est peu vraisemblable, par conséquent, qu'il y ait une différence *essentielle* entre les deux processus. Il est exact qu'à un moment donné de son évolution — il s'agit d'une phase très éphémère et proche du début de l'affection — le granulome présente un aspect qui rappelle celui du lymphadénome.

Mais ce n'est là qu'une apparence ; dès ce moment, le granulome malin se distingue du lymphocytome par la moindre uniformité des cellules. Si on examine les coupes attentivement, on remarquera toujours, à côté de l'hyperproduction de lymphocytes, une réaction endothéliale et éosinophile discrète ; parfois on trouvera quelques plasmazellen disséminées au milieu des lymphocytes.

Plus tard, lorsque le lymphogranulome est bien caractérisé par son polymorphisme cellulaire et la prolifération fibreuse diffuse, on ne voit jamais évoluer parallèlement l'hyperplasie lymphadénoïde et la prolifération des éléments du stroma conjonctif.

Le granulome, en se développant, tend à remplacer les lymphocytes et il semble s'opposer à la production de générations lymphocytaires nouvelles. Tout se passe comme si, sous l'influence d'une irritation particulière, les cellules mères lympho-conjonctives étaient déviées de leur évolution normale réagissant par la production des types cellulaires de l'inflammation du tissu conjonctif et devenant inaptes à la formation des éléments lymphoïdes.

La granulomatose s'oppose à la surproduction de lymphocytes. Bien plus, son développement amène la diminution progressive des lymphocytes qui disparaissent soit par suite de leur transformation en plasmazellen et en éosinophiles soit par karyolyse.

Cette interprétation qui résulte clairement de l'examen des coupes se trouve confirmée par le fait que la lymphogranulomatose *ne se complique jamais de leucémie à lymphocytes*. Il est à remarquer qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas d'exceptions à cette règle.

Comment expliquer ce fait si ce n'est en admettant qu'il existe un antagonisme entre le lymphogranulome et la lésion lymphadénomateuse qui est le substratum anatomique de la lymphémie ?

D'autre part, on ne connaît aucun exemple de granulomatose greffée sur une lymphadénomatose leucémique ou sub-(pseudo)leucémique dûment constatée.

En résumé, l'incompatibilité qui se manifeste d'une façon si précoce entre ces deux modes de réaction du tissu hématopoïétique, leur irréductibilité attestée par l'histologie et l'hématologie, nous permettent de mesurer l'étendue de l'erreur commise par K. Ziegler qui a voulu effacer la ligne de démarcation qui sépare la lymphogranulomatose de la lymphadénomatose aleucémique.

Lymphogranulomatose et lymphosarcomatose.—Avant d'aborder l'étude des rapports réciproques de la granulomatose et de la lymphosarcomatose, il importe de s'expliquer sur la signification qu'il convient d'attribuer à ce dernier terme.

En premier lieu, une distinction doit être établie entre la *lymphosarcomatose* et le *lymphosarcome*. Il ne

saurait être question ici, des tumeurs solitaires d'un ganglion susceptibles de se généraliser secondairement par métastases dans les organes les plus divers (1). Seule entre en ligne de compte la lymphosarcomatose, maladie systématisée du tissu hématopoïétique dont les foyers d'*emblée multiples* sont histogénétiquement équivalents. Chaque foyer est dû à la prolifération locale, autochtone des tissus, et la multiplicité des localisations résulte non de la greffe de cellules embolisées, mais de la dissémination de l'agent d'irritation.

A vrai dire, aucune des affections systématisées de l'appareil hématopoïétique décrites sous le nom de « sarcomatose » ne mérite cette dénomination, ni la lymphosarcomatose de Kundrat, ni la leucosarcomatose de Sternberg.

Sous le nom de lymphosarcomatose les auteurs ont

1. On a décrit, sous le nom de *lymphosarcome* :

1° Des *sarcomes à petites cellules rondes* développés aux dépens des cellules conjonctives du ganglion. Ils sont caractérisés par la multiplication illimitée des cellules conjonctives embryonnaires et l'absence de réticulum. Ce sont ces tumeurs que M. Ménétrier désigne sous le nom de *lymphocytome atypique*. L'impossibilité de discerner la cellule conjonctive embryonnaire du macro-lymphocyte du sang explique que ces deux termes aient pu être appliqués à la même lésion.

2° Des *sarcomes fasciculés, à grandes cellules rondes ou fusiformes* du tissu conjonctif du ganglion.

3° Des *sarcomes atypiques à grandes cellules libres* situées dans les mailles d'un réticulum conjonctif à travées épaisses. (Ribadeau-Dumas et Dominici).

4° Enfin, Virchow englobait dans le groupe de lymphosarcome des formes localisées et même des formes généralisées de *granulomatoze maligne*.

décrit des types anatomo-cliniques assez dissemblables.

La lymphosarcomatose telle que *Kundrat* l'a individualisée représente une forme anatomo-clinique bien définie. A l'encontre de la lymphadénomatosé (leucémique ou aleucémique) dont les lésions sont d'emblée généralisées à tout l'appareil lymphatique, la maladie de *Kundrat* est une affection à début régional qui s'étend progressivement aux groupes ganglionnaires et aux territoires lymphoïdes des régions voisines sans toutefois se généraliser à l'ensemble du système lymphopoiétique. La tendance à envahir les tissus voisins (muscles, os, peau, vaisseaux, etc.) est un des traits caractéristiques de l'affection.

La structure de ces lésions est uniforme : les cellules de la lymphosarcomatose sont plus volumineuses que des lymphocytes ; leur noyau, fixant moins énergiquement les colorants, présente un réseau de chromatine plus distinct que celui des lymphocytes.

La lymphosarcomatose du type *Kundrat* (régionale ou plurirégionale) n'aboutit pas à l'état leucémique. Le nombre des globules blancs est normal ou augmenté ; rarement il est abaissé. La formule leucocytaire est souvent peu modifiée ; dans d'autres cas il y a une polynucléose relative (*Nacgeli*). L'augmentation du pourcentage des lymphocytes qui caractérise un certain nombre de lymphadénomatoses aleucémiques ne s'observe pas dans la lymphosarcomatose du type *Kundrat*.

Mais la maladie de *Kundrat* ainsi définie n'englobe pas tous les faits que les auteurs ont qualifiés de *lymphosarcomatose*.

Certains auteurs ont appliqué ce terme à des cas de lymphocytomatose généralisée à tout l'appareil lymph-

tique ; dans leur esprit il devait traduire l'allure envahissante et destructrice que ces lésions avaient présenté d'emblée ou acquis au cours de leur évolution. Il arrive que ce caractère infiltrant se manifeste dans toutes les parties de l'appareil lymphatique intéressées par la lymphocytomatose. Le plus souvent c'est un petit nombre de foyers (parfois un seul organe) qui présentent cette allure agressive ; dans tous les autres points la lymphadénomatose reste typique c'est-à-dire qu'elle y conserve ses caractères d'hyperplasie pure et simple.

Il serait préférable, à tous égards, de désigner ce dernier type sous le nom de *lymphadénomatose aleucémique à marche infiltrante* ou de lymphadénomatose *sarcoïde* (Pappenheim). Ce terme aurait le double avantage de ne pas préjuger de la nature intime du processus et d'indiquer les relations étroites qui unissent ces faits aux lymphomatoses purement hyperplastiques.

Il semble donc que l'on ait décrit sous le nom de lymphosarcomatose deux ordres de faits différents : les uns ressortissent à la maladie de Kundrat, les autres à la lymphadénomatose.

Il arrive, bien entendu, que l'on éprouve quelque embarras à ranger un cas donné dans l'une de ces deux catégories. Ce sont ces faits de transition — exceptionnels d'ailleurs — qui ont déterminé quelques pathologistes à renoncer à cette distinction. Pour eux la lymphosarcomatose de Kundrat et la lymphadénomatose généralisée à évolution agressive sont biologiquement sinon cliniquement identiques. Hirschfeld, Pappenheim proposent de réunir tous ces faits sous le nom de lymphadénomatoses « sarcoïdes » et de rayer de la nomenclature le terme « lymphosarcomatose ».

Ces auteurs justifient leur conception de la manière suivante :

1° Il existe des formes de lymphosarcomatose du type Kundrat qui par leur évolution progressive finissent par être presque généralisées si bien que le diagnostic entre la lymphadénomatose aleucémique et la lymphosarcomatose peut être fort difficile et même impossible.

2° L'infiltration des tissus voisins, donnée comme caractéristique de la maladie de Kundrat se rencontre également dans les lymphadénomatoses leucémiques ou aleucémiques, à un moindre degré, il est vrai (souvent le caractère infiltrant ne se juge qu'au microscope).

3° Si les cellules de la « lymphosarcomatose » sont habituellement plus grandes que les lymphocytes et leur noyau plus pâle, il est des cas dans lesquels il est impossible de les différencier de lymphocytes typiques.

Il est à remarquer que tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Paltauf lui-même qui fut avec Kundrat le créateur de la lymphosarcomatose, ne le conteste pas.

4° Les grosses cellules de la lymphosarcomatose ne sont pas des cellules atypiques, « néoplasiques » ; ce sont des cellules immatures de l'hématopoïèse normale c'est-à-dire des cellules lymphatiques imparfaitement différenciées. *Moritz, Klein* et surtout *Pappenheim* ont montré que ces lésions ne présentent aucun caractère *morphologique* de malignité.

Les divers types anatomo-cliniques de « lymphosarcomatose » étaient ainsi fondus en un seul groupe où se trouvait noyée la forme morbide que Kundrat avait isolée.

Nous ne croyons pas que cette fusion réalise un progrès sensible dans la question qui nous occupe. En

effet, les auteurs qui préconisent cette fusion cessent d'être d'accord quand il s'agit de préciser les relations qui unissent les lymphadénomatoses « agressives » ou « sarcoïdes » aux lymphadénomatoses purement hyperplastiques.

Les uns, comme *Beitzke*, estiment qu'entre ces deux processus il n'existe pas de dissemblance essentielle mais seulement une différence de degrés. Pour d'autres, au contraire, les lymphadénomatoses sarcoïdes diffèrent *essentiellement* des processus d'hyperplasie pure et simple par leur malignité biologique. Cette malignité serait attestée, par la multiplication illimitée des cellules, la propriété d'envahir et de détruire les organes voisins, enfin par la propagation à distance par métastases vraies. *Pappenheim* qui a été le premier à soutenir cette thèse suppose que la malignité biologique apparaît lorsqu'une lymphadénomatose évolue chez un sujet dont les tissus présentent une prédisposition particulière, « tumorale ». Cette prédisposition, restée latente jusqu'alors, est mise en évidence à l'occasion du développement de la lymphadénomatose.

De telles discussions nous paraissent prématurées à une époque où nous ignorons tout de l'étiologie des différentes lésions systématisées de l'appareil hémato-poïétique.

Tant que la découverte d'une cause commune n'aura pas démontré l'identité des deux types morbides, nous considérons, à l'encontre de *Pappenheim* et *Hirschfeld*, avec *Stemberg*, *Naegeli*, *Paltauf* et *Kundrat* qu'il convient de maintenir la distinction entre la maladie de *Kundrat* et la lymphadénomatose, fût-elle de forme infiltrante, « sarcoïde ».

La première est une affection à début régional, à tendance extensive. Elle n'atteint habituellement ni la rate, ni le foie. Certaines formes finissent cependant par être très étendues : elles peuvent alors intéresser ces organes. Même dans ces cas, la généralisation n'est jamais complète. La maladie de Kundrat ne s'accompagne pas d'état subleucémique et n'aboutit jamais à la leucémie.

La seconde affection est d'emblée généralisée à tous les territoires hématopoïétiques. Elle est susceptible de s'accompagner de lymphocytose relative et elle peut présenter le symptôme « leucémie » (1).

Ces deux types anatomo-cliniques ont comme caractère commun de présenter une évolution d'apparence sarcomateuse. Néanmoins aucun d'entre eux ne peut être assimilé aux néoplasies vraies.

Ce n'est qu'après avoir précisé la signification du terme « lymphosarcomatose » que nous pouvons aborder utilement la question des rapports de la granulomatose avec les lésions ainsi désignées.

1° De même que la lymphogranulomatose ne se combine jamais avec une lymphadénomatose purement hyperplastique, de même elle ne s'associe pas aux formes agressives, « sarcoïdes » de la lymphadénomatose (= lymphosarcomatose généralisée des auteurs);

2° Quant au type régional (lymphosarcomatose de Kundrat), il évolue dans l'immense majorité des cas sans se combiner à une granulomatose.

Cependant, Pappenheim soutient depuis plusieurs

1. Ce sont les *sarco-leucémies* des hématologistes allemands dont la *leuco-sarcomatose* de Sternberg ne représente qu'une variété.

années la possibilité de la transformation d'une lymphogranulomatose en lymphosarcomatose. Dès 1908 il écrivait : « la granulomatose et la lymphadénomatose sont des affections différentes qui ne se transforment jamais l'une dans l'autre. Par contre, elles peuvent se transformer en lymphosarcomatose. La lymphosarcomatose ne représente pas une troisième affection qui se placerait au même niveau que les deux autres : c'est une forme évolutive commune à certaines lymphogranulomatoses et à certaines lymphadénomatoses. Grâce à elle, les deux dernières formes se rencontrent et se nivellent ».

La réalité de la greffe d'une lymphosarcomatose régionale de structure lymphocytaire sur une granulomatose polymorphe du type Sternberg, semble avoir été démontrée par l'observation récente de *von Müllern et Grossmann* (1912).

Cette observation présente un grand intérêt au point de vue théorique, mais elle ne doit pas faire perdre de vue qu'il s'agit d'une exception rarissime. Entre la lymphogranulomatose et la lymphosarcomatose, la distinction doit être maintenue.

Lymphogranulomatose et myélomatose.

A l'encontre de ce que nous a montré l'étude des relations de la maladie de Paltauf-Sternberg avec la « leucémie lymphoïde », il est indiscutable que la lymphogranulomatose peut, dans des cas exceptionnels, se compliquer de « leucémie myéloïde » ou bien, inversement, qu'elle peut se développer sur le terrain d'une myélomatose leucémique.

L'observation publiée par *Fabian* sous le titre de « chloro-leucémie myéloïde » constitue — c'est l'avis

de l'auteur lui-même — un exemple de lymphogranulomatose compliquée de myélomatose leucémique.

Dans ce cas, la tuméfaction de tous les ganglions, la présence de nodules dans la rate, le foie, la moelle osseuse, la structure histologique des foyers ganglionnaires et viscéraux (polynucléaires surtout éosinophiles, plasmazellen, quelques cellules géantes, fibrose, dégénérescence hyaline du tissu conjonctif, nécroses) attestent l'existence de la granulomatose. La transformation myéloïde de la rate, l'hyperplasie du tissu médullaire, la formule sanguine (R. : 2.068.000, B. : 22.300, polyn. neutro. 39,3, polyn. éos. 8,2, myélo. neutro. 16,3, myélo. éos. 7,4, formes transit. entre myélo. et polyn. neutro. 14,9, lympho gr. 5, petits 8,4) indiquent une myélomatose leucémique.

Il faut reconnaître, cependant, que cette observation n'est pas tout à fait typique en tant que granulomatose [dans tous les foyers on trouvait des *trainées* de cellules cubiques probablement endothéliales ressemblant à des éléments épithéliomateux]. Elle n'est pas très caractéristique en tant que leucémie (Le chiffre des gl. bl. est peu élevé et l'examen hématologique n'a été fait qu'après la mort).

L'observation publiée par *Dietrich* (1912) établit d'une manière beaucoup moins discutable qu'une *lymphogranulomatose* peut se greffer sur une *myélomatose leucémique*.

Il s'agissait d'une femme de 28 ans que l'auteur vit pour la première fois en 1907.

Six mois auparavant une tuméfaction de la rate avait été constatée huit jours après un accouchement. *Etat actuel* : Splénomégalie débordant de 12 centimètres le rebord costal. Hb : 55 %, R. : 3.632.000, B. : 128.000 dont 1/3 myélo., 2/3 polyn. et lympho. — Après un mois de rayons X (21 séances, amélioration notable : Hb : 70 %, B. : 7.600. Neuf mois après, *récidive* malgré bonne santé apparente. Rate débordant de

2 travers de doigt. Hb : 90 %, B. : 33.800. Après 24 séances la rate est juste palpable. B. : 17.300. Les polyn. prédominant, quelques myélo. et des formes de passage entre les deux. Pendant trois mois l'amélioration se maintient.

En février 1909 l'état général devient rapidement très mauvais, fièvre élevée, souvent frissons intenses. Rate déborde de 13 centimètres, dure et douloureuse. Foie hypertrophié. Au cou, à droite, derrière le sternomastoïdien ont apparu plusieurs ganglions durs du volume de cerises. Hb : 40, R. : 3,6, B. : 4.650 puis 3.900. Fièvre 41° avec frissons. Agglutination et hémoculture du b. d'Eberth négatives. Décédée le 21, VII, 1909.

Autopsie. — Rate 620 gr. nodules blanc-jaunâtres de volume variable, les plus volumineux à centre nécrosé. Nodules semblables dans le foie et le poumon. Ganglions bifurc., trachée du volume de prunes (taches jaunes à la coupe); ganglions du cou du volume d'un pois à celui d'une grosse noix.

Histologiquement, structure du lymphogranulome, mais sans fibrose ni même différenciation fibrillaire des fibroblastes. Nombreux foyers de nécrose. Pas trace de cellules de Langhans ni de tubercules épithélioïdes. Cependant, b. acido-résistants dans les foyers.

Dietrich considère qu'il s'agit d'un granulome jeune qui, étant donné son évolution rapide, n'a pas eu le temps d'édifier du tissu conjonctif adulte et qui a subi rapidement la nécrose.

S'agit-il de la succession fortuite d'une myéломatose et d'une lymphogranulomatose ou bien faut-il admettre un rapport génétique entre ces deux lésions ? Dietrich suppose que l'agent pathogène avait déterminé d'abord des modifications qui entraînèrent la réaction myéломateuse. La radiothérapie, en même temps qu'elle fit disparaître cette dernière, changea le pouvoir réactionnel de l'organisme et la granulomatose se développa.

Il existe donc des exemples très démonstratifs de ces combinaisons de granulomatose et de myélomatose leucémique. Mais elles sont exceptionnelles. Par contre, il n'est pas rare d'observer au cours de la lymphomatose granulomateuse des *réactions myéloïdes* légères et passagères.

Les différents foyers de la lymphogranulomatose (granulomes ganglionnaires, spléniques, etc.) peuvent, en effet, devenir le siège de véritables *myélomes inflammatoires*. Il est possible que les myélocytes que l'on trouve dans les granulomes des ganglions et de la rate proviennent, dans certains cas, de la moelle osseuse. Mais, contrairement à l'opinion de Ziegler, il n'en est pas toujours ainsi. Dans bien des cas de lymphogranulomatose il s'agit d'une néoformation extra-médullaire de tissu myéloïde : les éléments myéloïdes se développent *sur place*, au sein des foyers inflammatoires, aux dépens du stroma conjonctif en réaction granulomateuse. Mais, pour affirmer l'origine autochtone, extra-médullaire, de ces foyers de réaction myéloïde, il est nécessaire d'avoir constaté la prédominance très nette des éléments précurseurs des myélocytes.

Les pseudo-métaplasies myéloïdes des ganglions et de la rate peuvent ne pas retentir sur la composition cellulaire du sang ou bien elles déterminent une *très légère myélocytose* (atteignant rarement 6-7 %).

Il semble bien que les foyers de réaction myéloïde observés au cours de la lymphogranulomatose soient du même ordre que les « transformations myéloïdes » de la rate et des ganglions que l'on rencontre dans certaines infections aiguës et dans certaines anémies. Peut-on parler — comme le font certains auteurs — dans ces

cas, d'une combinaison de lymphogranulomatose et de « pseudo-leucémie myéloïde » (myélomatose aleucémique) ? Cela nous paraît douteux. En tous cas, cette question soulève le problème — si obscur encore — des rapports de la métaplasie myéloïde simple et de la myélomatose leucémique. La discussion de ce point nous entraînerait trop loin de notre sujet.

∴

Lehndorff (1908) se demande si la *splénomégalie de Gaucher* ne doit pas rentrer dans le cadre de la lymphomatose granulomateuse.

Il n'en est rien. Les travaux de Schlagenhauser et de Risel ont montré qu'il s'agissait d'une lésion systématisée de l'appareil hématopoïétique, mais elle diffère anatomiquement et cliniquement de la lymphogranulomatose.

ÉTIOLOGIE

Fréquence. — D'une manière générale, la lymphogranulomatose est une affection peu fréquente ; elle est cependant la moins rare des maladies que l'on désignait autrefois sous le nom d'adénie ou de pseudoleucémie.

La fréquence varie selon les régions géographiques. Elle paraît être particulièrement fréquente en Angleterre, dans certaines contrées de l'Allemagne du nord, aux États-Unis de l'Amérique du nord. Hirschfeld fait remarquer que la granulomatose maligne semble beaucoup plus fréquente dans certaines villes que dans d'autres : à Breslau, K. Ziegler a eu l'occasion d'autopsier à lui seul 15 sujets de ce genre sans compter de nombreux cas dont il a pu vérifier l'authenticité par des biopsies.

Les auteurs de la plupart des autres villes d'Allemagne et d'Autriche disposent d'un nombre d'observations personnelles beaucoup plus faible. En France, l'affection qui fait l'objet de cette étude est certainement plus rare qu'en Angleterre, dans l'Allemagne du Nord et en Autriche. Nous nous sommes demandé si cette rareté était apparente, si elle pouvait s'expliquer par des diffé-

rences d'interprétation histologique et de nomenclature. Il n'en est rien. Cette rareté — relative — est réelle. Des anatomo-pathologistes expérimentés comme M. Ménétrier, nous ont dit ne jamais avoir rencontré ce type particulier d'inflammation chronique généralisé à l'appareil lymphatique. M. Rist qui dirigea pendant trois ans le service de M. Béchère où se trouvent centralisés, en vue de la radiothérapie, les malades lymphadéniques et leucémiques de l'hôpital Saint-Antoine, n'a pas observé un seul cas de lymphogranulomatose durant cette période. Tous les malades porteurs de tumeurs ganglionnaires avaient été examinés au point de vue hématologique.

Age. — La lymphomatose granulomateuse survient surtout chez des adultes jeunes, de 20 à 35 ans (45 % env.). On l'a observé à l'âge de 68 ans (Ziegler).

Elle n'est pas rare au-dessous de 10 ans (16 % env.). On l'a vu survenir au cours de la première année de la vie.

Sexe. — L'affection est beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme (dans la proportion de 2 à 1).

Le caractère *familial* ou *congénital* n'ont jamais été observés.

Son apparition est toujours *sporadique*. On ne connaît aucune cause prédisposante afférente à l'hérédité morbide (tuberculose, par ex.), aux antécédents personnels, à la constitution du sujet ou bien à sa profession.

Habituellement la lymphogranulomatose frappe des individus qui jouissaient jusqu'alors d'une parfaite santé.

Causes déterminantes. — Etant donné le caractère inflammatoire de la lésion, on songea, bien entendu, à incriminer les processus infectieux chroniques déjà connus.

En premier lieu — et avec quelque apparence de raison — c'est l'infection tuberculeuse qui fut mise en cause.

Tuberculose et lymphogranulomatose. — Cette question de l'origine tuberculeuse de la maladie de Paltauf-Sternberg est liée à l'un des problèmes les plus intéressants de la pathologie générale ; elle est loin d'être tranchée à l'heure actuelle.

Pour se former une opinion sur ce sujet, il est nécessaire de réunir les faits épars dans les différentes publications et de soumettre à un examen critique ceux d'entre eux qui ont été étudiés au point de vue histologique et bactériologique.

En cette matière, aucun auteur ne dispose d'une expérience suffisante pour pouvoir conclure en se basant uniquement sur ses observations personnelles.

Quelques auteurs, à la suite de Sternberg, ont considéré la lymphogranulomatose comme une réaction histopathologique *particulière*, non folliculaire provoquée par le bacille de Koch.

En faveur de l'étiologie tuberculeuse on a invoqué des arguments de valeur diverse.

Sternberg avait été frappé par la fréquente coexistence de lésions tuberculeuses typiques : dans 10 cas sur 15 il avait trouvé la tuberculose associée au lymphogranulome. La proportion considérable des cas mixtes (lymphogranulomatose + tuberculose) relevée dans

cette première série d'observations ne se retrouve pas dans les publications ultérieures et, récemment, Fraenkel a cru pouvoir affirmer que cette association s'observe très rarement. En réalité, la combinaison de ces deux ordres de lésions n'est pas aussi rare que le voudrait Fraenkel. Sur un total de 130 observations nous avons trouvé que la présence simultanée de tubercules et de lésions lymphogranulomateuses se rencontrait dans 11,5 % des cas, si l'on se borne à envisager les faits où les deux lésions se trouvaient côte à côte dans les mêmes organes (ganglions, rate, foie, etc.). Cette proportion atteint 27,6 % si l'on englobe tous les cas dans lesquels il existait un foyer tuberculeux ancien ou récent dans un organe quelconque.

Ces chiffres sont véritablement impressionnants et l'interprétation des auteurs (Reed, Longcope, Clarke et presque tous les médecins anglais et américains) qui croient à une simple coïncidence, nous paraît inadmissible. Paltauf, puis Benda émirent l'hypothèse que la lymphogranulomatose était l'effet de toxines diffusibles élaborées à distance par le bacille tuberculeux. Paltauf reconnut d'ailleurs que les tentatives faites pour reproduire ces lésions expérimentalement, à l'aide de tuberculine, avaient constamment échoué.

Pour notre part, nous ne croyons pas que la coexistence assez fréquente de tuberculose et de lymphomatose granulomateuse ne puisse s'expliquer que par un rapport génétique entre ces deux processus.

Il est plus vraisemblable d'admettre que la granulomatose crée une prédisposition marquée à la tuberculisation secondaire ; elle intervient soit en activant et en disséminant une infection tuberculeuse préexistante,

soit en préparant un terrain favorable au développement du bacille de Koch.

Rappelons, à l'appui du rôle d'infection secondaire joué par la tuberculose, que les lésions bacillaires relevées à l'autopsie des cas de lymphogranulomatose sont le plus souvent des lésions *récentes* (tuberculose miliaire aiguë).

En 1898, Sternberg avait cru voir, par places, « une transition insensible entre les zones purement inflammatoires et les foyers de tuberculose typique ».

Cette impression ne répondait pas à la réalité. Hitschmann et Stross les premiers et nombre d'auteurs à leur suite (Fraenkel, K. Ziegler, etc.) insistent sur ce fait que les follicules tuberculeux et le granulome malin, loin de se confondre au niveau des zones limites, conservent nettement leur individualité et qu'il est toujours facile de délimiter les deux lésions contiguës. On ne conçoit pas, d'ailleurs, de lésions plus dissemblables.

D'une part, c'est une lésion en foyer (amas de cellules épithélioïdes). D'autre part, une lésion d'emblée diffuse rendant le tissu du ganglion méconnaissable. Les cellules géantes du type Langhans, formées vraisemblablement par la confluence de plusieurs cellules épithélioïdes, sont des éléments voués à une nécrose immédiate; jamais on n'y voit de mitoses. Les cellules géantes du lymphogranulome représentent, au contraire, des éléments vivaces. Elles résultent de multiplications nucléaires non suivies de segmentation protoplasmique. Les mitoses y sont fréquentes. Enfin, la fibrose est toujours nodulaire dans la tuberculose, toujours diffuse dans le lymphogranulome.

Sternberg invoquait en outre, en faveur de sa théorie, le fait que l'on a trouvé dans certaines lésions mixtes des bâtonnets acido-résistants dans des « zones qui certainement ne pouvaient être qualifiées de typiquement tuberculeuses ».

On peut objecter que des bacilles tuberculeux peuvent envahir les zones granulomateuses sans y provoquer aucune lésion. Nous aurons à revenir sur ce point lorsque nous parlerons des lymphogranulomatoses pures avec résultat positif de l'inoculation au cobaye.

L'épreuve expérimentale ne présente évidemment aucun intérêt lorsque les matériaux inoculés sont atteints de lésions mixtes. Il n'en est pas de même quand le foyer tuberculeux est situé à distance et que le ganglion greffé est indemne de lésions folliculaires. Dans les cas de ce genre l'inoculation a été parfois positive (obs. de Fischer, de D. Reed) ; plus souvent elle s'est montrée négative (Fischer [2 cas], Yamasaki, Crowder, Paltauf [1912]). Des faits de cette dernière catégorie il convient de rapprocher l'observation de Heuck. D'après cet auteur la greffe de nodules de lymphogranulomes cutanés donna des résultats négatifs alors que le lupus dont le malade était atteint simultanément tuberculisa le cobaye.

Arrivons à l'étude des cas de lymphogranulomatose pure, c'est à-dire de ceux dans lesquels on ne trouve aucune lésion tuberculeuse ni dans les organes intéressés par la granulomatose ni à distance.

D'après un relevé de 130 cas, nous pouvons évaluer à 72,4 % la fréquence de ces faits. Ce chiffre est considérable ; il plaide en faveur de l'existence d'un *type non tuberculeux* de la lymphogranulomatose. Dès 1904

Benda, tout en admettant l'étiologie tuberculeuse pour certains cas, déclarait que ce facteur ne joue pas un rôle exclusif et que d'autres infections devaient entrer en ligne de compte. Depuis cette époque le nombre des lymphogranulomatoses non associées à la tuberculose n'a fait que croître.

Dans la grande majorité des cas — et il en était ainsi dans nos observations personnelles — ces granulomatoses pures fournissent des résultats négatifs au quadruple point de vue de la recherche des bâtonnets acido-résistants dans les coupes, de la culture, de l'inoculation au cobaye et des réactions à la tuberculine.

Presque tous les auteurs sont d'accord sur ce point.

La remarquable concordance des résultats négatifs fournis par les différents moyens d'investigation dont nous disposons à l'heure actuelle pour dépister la tuberculose constitue, en faveur de la nature non tuberculeuse de la lymphomatose granulomateuse, un argument dont il est à peine nécessaire de souligner l'importance. Il est cependant passible de plusieurs objections.

1° La recherche des bacilles acido-résistants dans les coupes et même par le procédé à l'antiformine peut donner des résultats négatifs dans des tuberculoses non douteuses.

A plus forte raison l'insuccès de la culture ne peut-il être considéré comme un argument de valeur.

2° Le résultat négatif de l'expérimentation s'expliquerait par la *faible virulence* du bacille tuberculeux en cause (Sternberg, Fraenkel). Sternberg fait remarquer que le cobaye meurt parfois tardivement dans un état de marasme (sans présenter de lésions caractéristiques).

Il se passerait ici ce que l'on observe habituellement

dans les tuberculoses atténuées de la peau (lupus et tuberculides) qui provoquent rarement la tuberculose expérimentale du cobaye, bien que leur nature tuberculeuse soit certaine (même histologiquement dans le cas du lupus).

On peut répondre à cette argumentation que les réactions à la tuberculine sont à peu près constamment positives dans les différentes formes de tuberculose atténuée de la peau, alors que ces épreuves se sont montrées négatives dans presque tous les cas de lymphogranulomatose pure. Il est vrai que l'injection de tuberculine n'a parfois été suivie d'aucun résultat bien que l'autopsie ait démontré par la suite que les ganglions tuméfiés étaient le siège de tubercules typiques (Reed, Schur, Naegeli).

Il faut peut-être tenir compte de l'état de cachexie de ces sujets qui pourrait expliquer la non manifestation des réactions anaphylactiques ; le résultat négatif de l'épreuve à la tuberculine aurait ici la même signification qu'au cours de la phtisie pulmonaire.

Une pareille interprétation ne s'applique pas à tous les cas de lymphogranulomatose pure avec tuberculine-réaction négative. Souvent l'épreuve a été pratiquée bien avant la phase cachectique. (Ainsi notre deuxième malade était en très bon état au moment où elle reçut l'injection sous-cutanée de tuberculine.)

D'ailleurs, cette conception d'après laquelle la granulomatose maligne serait due à un *virus tuberculeux atténué* paraît insoutenable si l'on considère l'évolution constamment mortelle de l'affection, la cachexie qu'elle détermine et l'allure rapide qu'elle présente dans certains cas. Ce que nous savons des tuberculoses atté-

nuées ne cadre ni avec les caractères histo-pathologiques, ni avec les propriétés biologiques de la granulomatose.

La tuberculose atténuée détermine soit des lésions plus ou moins nettement folliculaires sans caséification soit des infiltrats non caractéristiques formés de cellules lymphoïdes (bacillo-tuberculeuses non folliculaires). Le lymphogranulome, au contraire, est une lésion très caractéristique et foncièrement différente des bacillooses non folliculaires. D'autre part, Naegeli fait remarquer à juste raison que les leucocytes polynucléaires énormes (jusqu'à 90.000 dans notre obs. II) de certaines lymphomatoses granulomateuses sont totalement inconnues dans la tuberculose qu'elle soit aiguë ou chronique, survirulente ou atténuée.

Se rendant compte des dissemblances qui existent entre la lymphogranulomatose et toutes les modalités du processus tuberculeux connues jusqu'à ce jour, mais ne pouvant se défendre de l'impression que la tuberculose n'est pas tout à fait étrangère à la production du granulome malin, certains auteurs — dont Sternberg — incriminèrent alors un *virus tuberculeux modifié*.

Nous avons indiqué, dans un chapitre précédent, que des recherches récentes semblaient donner quelque consistance à l'hypothèse de Sternberg.

Fraenkel et Much (1910), appliquant à des pièces provenant de 13 cas de lymphogranulomatose le procédé de la solubilisation dans l'antiformine, découvrirent la présence de granules et de bactéries d'aspect granuleux (chaînettes de granules) se colorant par le Gram renforcé mais ne résistant pas à la décoloration par les acides.

Par leur résistance à l'antiformine, par leurs caractères morphologiques et tinctoriaux, ces éléments se rapprochaient singulièrement des formes granuleuses du bacille tuberculeux. Mais les essais de culture et d'inoculation restèrent négatifs, Fraenkel et Much furent d'emblée très affirmatifs au sujet du rôle étiologique de ces éléments qui représentent, selon ces auteurs, le seul agent causal de la maladie de Paltauf-Sternberg. Ils s'exprimèrent au contraire, avec beaucoup de réserve, en ce qui concerne les relations de ces granules avec la forme granuleuse du bacille tuberculeux. Ils inclinent cependant à y voir un virus tuberculeux modifié.

Fraenkel et Much soutiennent que la présence de ces granules antiformine — résistants, Gram — positifs mais non acido-résistants est quasi-constante dans les organes lymphogranulomateux ; mais ils font remarquer que la recherche est parfois longue et pénible en raison du nombre souvent très faible de ces éléments. Dans certains cas, Much a été obligé de poursuivre l'examen pendant trois jours avant de trouver quelques chaînettes granuleuses. Par contre, il est des cas où cette recherche est assez aisée. Le travail de Fraenkel et Much a été confirmé par Jakobsthal, Pick, Luce, Simmonds (2 cas), Rosenfeld, Blumberg (dans 2 cas sur 4), Beumelburg (dans 3 cas sur 5), Koslowsky (dans 3 cas sur 4), Hirschfeld (dans 4 cas sur 9), Dietrich (dans 6 cas sur 7), Meyer (dans 2 cas sur 3).

La présence des granules de Fraenkel-Much est donc très fréquemment observée, mais elle n'est pas constante. Des résultats négatifs ont été enregistrés, en outre, par *B. Fischer*, *Hertz*, *v. Müllern*. Nous-même, nous n'avons pu trouver ni dans les coupes, ni dans le culot de

centrifugation de la solution antiforminique de ganglions provenant de nos deux cas, quoi que ce fût qui ressemblât aux formes granuleuses du bacille tuberculeux. La méthode que nous avons employée est celle que Fraenkel et Much indiquent dans leur mémoire de la *Zeitschrift für Hygiene* (1910) et nous avons procédé à cette recherche avec toute la patience nécessaire.

Contrairement à Fraenkel et Much qui affirment que ces granules représentent l'unique germe de la lymphogranulomatose, Hirschfeld déclarait récemment, au cours d'une communication au Congrès de la Société allemande de pathologie (1912), que « tant que tous les auteurs n'auront pas trouvé ces éléments dans tous les cas, on sera en droit de songer à la possibilité de facteurs étiologiques divers ».

Pour notre part, sans vouloir tirer argument des résultats négatifs qui peuvent s'expliquer par la rareté des éléments granuleux, nous estimons que le rôle étiologique des granules de Fraenkel-Much est loin d'être démontré. On ne saurait apprécier avec trop de réserve une découverte fondée sur des preuves aussi incomplètes. Mais ce qui nous semble plus injustifié encore, c'est d'invoquer les recherches des auteurs précités à l'appui de la théorie paratuberculeuse de la lymphogranulomatose, en se basant sur la ressemblance morphologique des granules de Fr.-M. avec les formes granuleuses du b. tuberculeux et sur la similitude de leurs affinités chimiques.

L'insuccès des essais de culture et d'inoculation aurait dû inviter à la prudence ; bien au contraire, ce fait a été l'occasion, pour certains esprits imaginatifs, de revenir à l'ancienne hypothèse du virus tuberculeux atténué.

Tout récemment d'autres travaux bactérioscopiques ont été publiés par Chiari-Löffelmann et Herxheimer. Ces travaux, tout en étant en parfaite contradiction avec les résultats obtenus par Fraenkel et Much, paraissent également plaider en faveur de la théorie du virus tuberculeux modifié.

Chiari et Löffelmann ont trouvé dans 6 cas de lymphogranulomes purs, à l'aide du procédé à l'antiformine, des bâtonnets acido-résistants en même temps que des formes granuleuses gram-positives. *Herxheimer* a trouvé des bâtonnets acido-résistants dans 5 cas de granulomatoses pures sur 6 ; il avait également appliqué le procédé d'Uhlenhuth.

Fleischmann (1912) a également mis en évidence des bâtonnets acido-résistants dans des pièces provenant d'une granulomatose pure. *Arndt* (1912) a trouvé dans les coupes d'un lymphogranulome de la peau des bâtonnets acido-résistants extra-cellulaires.

La présence de bâtonnets acido-résistants dans les lymphogranulomes purs qui constituait un fait rarissime avant la découverte du procédé de solubilisation par l'antiformine est donc devenue moins rare depuis que l'on applique cette méthode.

Dans l'appréciation de ces résultats il faut tenir compte de plusieurs causes d'erreurs.

L'eau ordinaire peut contenir des bâtonnets acido-résistants (*Beitzke*). Sont donc suspects tous les résultats obtenus en manipulant les pièces avec des liquides contenant de l'eau ordinaire.

Löffelmann et Herxheimer précisent qu'ils avaient pris la précaution de n'employer que de l'eau distillée.

Ces recherches restent néanmoins incomplètes car il

s'agit peut-être d'espèces acido-résistantes qui n'ont rien de commun avec le bacille tuberculeux, alors même que ces bâtonnets ne diffèrent pas morphologiquement des bacilles de Koch. Rappelons à ce sujet que *Benda* a trouvé (1904) dans des coupes de granulome malin sans lésions tuberculeuses des bâtonnets acido-résistants dont la morphologie différait sensiblement de celle des bacilles de la tuberculose ; ils étaient groupés en amas intra-cellulaires.

On a invoqué enfin, à l'appui de la théorie du virus tuberculeux atypique, les résultats positifs obtenus *dans des cas exceptionnels* par l'inoculation au cobaye de pièces de lymphogranulomes *purs*.

Le nombre de ces faits est très limité.

V. Scheel (1910) a réussi à tuberculiser le cobaye dans deux cas. Les lésions expérimentales (tuberculose typique histologiquement vérifiée) ont été constatées six semaines après l'inoculation.

Sticker et Læwenstein (1910) ont obtenu chez un cobaye, par greffe d'un ganglion granulomateux, un nodule sans tubercules ni bâtonnets acido-résistants. Ce nodule inoculé à un deuxième cobaye détermina des lésions tuberculeuses typiques au point de vue histologique et vérifiées par la culture. Les auteurs supposent que la lymphogranulomatose est provoquée par le bacille tuberculeux du type bovin.

Fraenkel et Much (1910) observation XIII, inoculèrent par voie péritonéale 5 cobayes avec une émulsion de ganglion (lymphogranulomatose pure avec granules de Fr.-M. par la méthode d'Uhlenbuth).

Un de ces cobayes, tué deux mois après l'inoculation, présentait 5 nodules tuberculeux du péritoine. L'examen microscopique

pique montra qu'il s'agissait de tubercules à tendance fibreuse, mais il fut impossible d'y déceler de bâtonnets acido-résistants.

O. et K. Meyer (1911) réussirent également à tuberculiser plusieurs cobayes avec des pièces provenant de deux cas de granulomatose pure dans lesquels aucun foyer tuberculeux n'avait été constaté à l'autopsie.

Dans le premier cas, 2 cobayes inoculés par voie péritonéale succombèrent trois mois après avec des lésions tuberculeuses.

Dans le deuxième cas, 3 cobayes moururent au bout de deux ou trois mois de tuberculose, 2 périrent dans un état de marasme, le dernier survit.

Dans ces deux cas, les auteurs obtinrent par ponction de la rate des cobayes tuberculisés une culture de bacilles tuberculeux (formes remarquablement courtes) sur sérum de bœuf et bouillon glyciné. Ces deux échantillons de culture inoculés au cobaye déterminèrent des lésions tuberculeuses typiques.

O. et K. Meyer pensent que les granules de Fr.-M. qu'ils ont trouvés dans les coupes de ces 2 cas sont identiques aux bâtonnets des cultures.

Hirschfeld (1912) inocula 5 cobayes avec des matériaux provenant d'un cas de lymphogranulomatose à marche rapide dans lequel la recherche des acido-résistants et des granules de Fraenkel-Much était restée négative. Dix semaines après l'inoculation, les 6 animaux présentèrent les premiers signes d'une tuberculose dont l'authenticité fut confirmée par l'examen microscopique.

Il nous semble que l'on peut rapprocher de ces faits les observations plus anciennes de Gilbert et Weil (1900) (cas interprété comme un sarcome atypique) et peut-être celle de Brentano et Tangl (1891).

Avant de passer à l'interprétation de ces faits il importe de répéter qu'ils sont exceptionnels. *Dans la presque totalité des cas*, les lymphogranulomes purs ne déterminent pas de tuberculose chez le cobaye. Souvent l'animal reste sain ; dans d'autres cas il meurt tardivement dans le marasme, sans lésions tuberculeuses (Sternberg, Albrecht, etc.). Il arrive également que le cobaye succombe rapidement sans lésion appréciable (Albrecht). Trois cobayes chez lesquels nous avons greffé des fragments de ganglions granulomateux aseptiquement extirpés et transplantés sous la peau de la cuisse moururent au quatrième ou cinquième jour sans présenter d'altération notable des organes.

Quelques auteurs, en présence de l'insuccès habituel de l'inoculation au cobaye, eurent recours à un autre animal sensible à la tuberculose. *Longcope* obtint un résultat négatif chez un singe, *Askanazv*, ayant inoculé un macaque, le sacrifia six mois après : il ne trouva pas trace de tuberculose.

Cependant, il est impossible de ne point tenir compte des quelques résultats positifs que nous avons énumérés plus haut. Leur valeur démonstrative mérite d'être discutée. Remarquons tout d'abord que *Fraenkel* et *Much*, O. et K. *Meyer* ont fait leurs inoculations par voie péritonéale. Or, ce mode d'introduction doit être écarté si l'on veut éviter tout ce qui pourrait diminuer la valeur de l'expérience. Sans doute la tuberculose *spontanée* du cobaye n'est pas très fréquente, mais il y a là, néanmoins, une cause d'erreur à l'abri de laquelle il importe de se mettre. Dans ce genre d'expérience l'inoculation devra être pratiquée dans les muscles de la face antérieure de la cuisse, la greffe dans le tissu sous-cutané de

la cuisse. Ainsi on pourra suivre l'extension progressive de la tuberculose à partir du point d'inoculation et des ganglions régionaux (inguinaux et iliaques).

Même en admettant que toutes ces précautions aient été prises par Scheel, Sticker et Lœvenstein, Hirschfeld, ces quelques inoculations positives ne peuvent être considérées comme établissant le rôle étiologique du bacille de Koch dans la lymphogranulomatose, pas plus que les résultats analogues obtenus dans quelques cas de lymphosarcomatose (Brandts (1), Fraenkel) (2) et de lymphadénomatose (Coley et Ewing (3) Tytgat et Pamde) (4) ne constituent une démonstration de l'origine tuberculeuse de certains cas de lymphosarcomatose ou de lymphadénomatose.

Nous savons depuis les travaux de *Bartel* (5) que le bacille de la tuberculose peut séjourner dans les ganglions lymphatiques de l'homme sans y provoquer de lésions folliculaires typiques et même sans y produire aucune lésion.

Il est vrai que les recherches de *Joest* (6) et de *Jonske* (7) qui portèrent d'une part sur des ganglions sains (en apparence) de bovidés et de porcs ayant des foyers tuberculeux viscéraux, d'autre part sur des cobayes expé-

1. Brandts. *Muench. med. Wochenschr.*, 1908, n° 14.

2. Fraenkel. *Verh. d. deutsch. path. Gesell.*, 1912. *Diskussion zu Vortr.*, 1-12.

3. Coley and Ewing. *Proc. of the New-York path. soc.*, 1910, vol. X, n° 5-6.

4. Tytgat et Pamde. *Soc. med. Gand*, 1907, t. 87, p. 29.

5. *Bartel*. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1905.

6. *Joest*. *Verh. d. deutsch. path. Gesell.*, 1907 et 1912, p. 109.

7. *Jonske*. *Virchows. Archiv.*, 1909, t. 198.

rimentalement tuberculisés par inoculation de cultures du type bovin ou humain, il est vrai, disons-nous, que ces recherches paraissent infirmer celles de Bartel.

Cependant, les expériences de Bartel et celles de Joest ne sont pas forcément contradictoires. La *latence* du bacille de Koch peut ne pas s'observer chez les bovidés et chez les pores sensibilisés et chez le cobaye, animal extrêmement sensible, alors qu'elle existe chez le lapin (Bartel) et chez l'homme.

Les recherches récentes de *Beitzke* (4) confirment l'opinion de Bartel sur la latence du bacille tuberculeux. L'auteur inocula à des cobayes des ganglions sains en apparence prélevés à l'autopsie d'enfants. La plupart des ganglions qui tuberculisèrent les animaux ne présentèrent aucune lésion folliculaire (hyperplasie lymphoïde ou conservation de la structure normale).

Si le bacille de Koch peut séjourner dans un ganglion normal sans y provoquer la formation de lésions folliculaires, à plus forte raison pourra-t-il envahir les ganglions déjà profondément altérés par la lymphogranulomatosé sans y déterminer de réaction spéciale. Il est probable que le processus lymphogranulomateux dissémine, au cours de son extension, des germes de tuberculose qui jusqu'alors étaient restés cantonnés dans un foyer quelconque (ganglionnaire, p. ex.).

Il y a treize ans *Gilbert et Weil* admettaient déjà cette latence.

« Une inoculation positive, disaient ces auteurs, indique seulement l'existence du bacille de Koch dans un tissu malade sans que l'on soit en droit d'affirmer que

4. *Beitzke*, Verh. d. deutsch. path. Gesell., 1912, p. 100.

les lésions principales soient produites par lui. Des lymphadénomes, des sarcomes, des cancers peuvent être porteurs de bacilles de Koch qui arrivent ou non à y déterminer des lésions appréciables ».

Signalons enfin que les tentatives faites en vue de reproduire expérimentalement les lésions de la lymphogranulomatose ont toujours échoué.

Seul *Lichtenstein* dit avoir réussi en greffant dans le péritoine d'un cobaye un morceau de rate qui présentait à la fois des altérations granulomateuses et tuberculeuses. En outre, cet auteur croit avoir reproduit des lymphogranulomes par inoculation au cobaye d'un mélange de 1 gramme de leucocytes polynucléés et de 1/50 de milligramme de bacilles tuberculeux du type humain.

Fraenkel fait ressortir combien ces expériences sont surprenantes pour tous ceux qui sont familiarisés avec les inoculations de cultures pures de bacilles de Koch. Des travaux de contrôle sont nécessaires.

En résumé, il n'est pas impossible qu'il existe un type tuberculeux de la lymphogranulomatose, mais la démonstration de ce type reste à faire.

Un grand nombre de cas de lymphogranulomatose ne présentent aucun rapport, direct ou indirect, avec l'infection tuberculeuse telle que nos moyens d'investigation actuels nous permettent de la caractériser.

Lèpre et lymphogranulomatose. — L'étiologie lépreuse a été invoquée dans un seul cas, celui de Mosler (in thèse de Max Schulz). Cette observation est restée isolée ; aussi doit-on se demander s'il ne s'agissait pas d'une simple coïncidence.

Syphilis et lymphogranulomatose. — La théorie de la nature syphilitique de certaines granulomatoses malignes a été soutenue par Benda, Löwenbach, Tschistowitsch, Fabian. Les faits qui lui servent de base sont très peu nombreux et l'interprétation que ces auteurs en ont donné est fort discutable.

Benda (1905) trouve une certaine analogie entre les lésions histologiques du granulome malin et celles de la syphilis (en raison surtout de « la multiplicité des foyers de sclérose cicatricielle ») et il compte la syphilis parmi les causes possibles de granulomatose.

L'observation de *Læwenbach* (1899) est la seule qui mérite de retenir l'attention. Un syphilitique tertiaire présentait dans l'aisselle une tuméfaction multiganglionnaire du volume d'un poing. L'aspect histologique — à en juger par la description qu'en donne l'auteur — ressemblait singulièrement à celui du lymphogranulome. La tuméfaction rétrocéda sous l'influence du traitement ioduré. Löwenbach estime qu'il s'agissait d'une lésion syphilitique rare, atypique.

Ce cas est resté isolé.

A propos d'une observation publiée en 1909, *Fabian* invoque le cas de Löwenbach pour justifier l'interprétation qu'il donne à son observation personnelle. Etant donné les antécédents syphilitiques certains et l'absence de toute autre étiologie, il conclut « qu'il s'agit, dans ce cas, d'un processus infectieux chronique qui doit être vraisemblablement rattaché à la syphilis ».

Réaction de Wassermann. — On peut trouver une séro-réaction positive dans tel ou tel cas de lymphogranulomatose. Pas plus que les antécédents ou les

stigmates cette réaction ne prouve l'origine syphilitique de la lymphomatose.

Tout autre est la signification des faits avancés par *Caan* (1910). Dans quatre cas de « maladie de Hodgkin » sur quatre, cet auteur a trouvé la réaction de Wassermann positive (plus faiblement toutefois que dans les cas types). Il en conclut que cette réaction est positive dans la maladie de Hodgkin en dehors de toute infection syphilitique.

Nous avons tenu à vérifier cette assertion en raison de l'intérêt doctrinal et pratique qu'elle présentait. Dans les deux cas que nous rapportons la réaction de Wassermann était franchement négative (hémolyse totale). Nous avons employé successivement divers antigènes (extrait de foie hérédosyphilitique et extrait de cœur de bœuf), nous avons fait la réaction parallèlement avec le sérum chauffé et le sérum frais. L'hémolyse était toujours totale. (Rappelons que l'on a dit que les réactions positives en dehors de la syphilis ne s'obtenaient qu'avec le sérum frais.)

Spirochètes. — *Proescher et White* (1907) ont trouvé des spirochètes dans un cas de pseudo-leucémie. Les auteurs se demandent d'ailleurs s'il ne s'agit pas d'une association fortuite.

Pour notre part, nous les avons cherchés en vain à l'ultramicroscope (suc de râclage de ganglions extirpés) et dans les coupes. *Gierke* (1) a également enregistré des résultats négatifs.

En résumé :

1. *Gierke*, cité par Pappenheim, *Verh. d. berl. hæmatol. Gesell.* 1908.

S'il est prématuré de parler d'un type tuberculeux ou paratuberculeux, il est inadmissible d'édifier un type syphilitique de la lymphogranulomatose. Nous ne pouvons donc adhérer à l'opinion de Fabian qui conclut en disant que « nous connaissons des lymphogranulomatoses tuberculeuses, syphilitiques et cryptogénétiques ».

Rôle des infections banales. — Bard, Maffucci (1888), Weber (1890), Bergtolt (1891) ont pressenti la nature infectieuse de l'affection. Dans l'espoir de pouvoir justifier cette impression par des preuves bactériologiques, nombre d'auteurs se mirent à la recherche de micrororganismes. *Maffucci* (1) (1888), *Klein* (2) (1890) trouvèrent des streptocoques pyogènes. *Majocchi et Piccini* (3), avaient isolé la même espèce dès 1886. Des straphylocoques ont été signalés par *Hewelke* (4) (1889), *Roux et Lannois* (5) (1890), *Combemale* (6) (1892).

Guillermet (1890), dans une thèse faite sous l'inspiration de Bard, montrait que la clinique et l'anatomie pathologique plaidaient en faveur de la nature infectieuse de l'« adénie » mais il reconnaissait que ses recherches bactériologiques avaient été infructueuses.

1. *Maffucci*. C. alla dottr. infettive dei tumori, etc. Soc. ital. di chir. Napoli, 1888.

2. *Klein*. Cas de pseudol. avec cirrhose hép. F. récurr. *Berl. Kl. Woch.*, 1890, n. 31.

3. *Majocchi et Piccini* in *Baumgarten's Jahresh.*, 1886, p. 112.

4. *Hewelke* *Cronica lekarska*, 1889, XII.

5. *Roux et Lannois*. Sur 1 cas d'adénie infect. dû au st. pyog. *Revue méd.*, 1890, p. 104.

6. *Combemale*. A propos des cas d'adénie. *Rev. méd.*, 1892, p. 540.

Nous savons actuellement que les essais de cultures faits à l'aide de ganglions extirpés aseptiquement sont à peu près constamment négatifs.

Les résultats positifs sont dus à des infections secondaires ou à des souillures accidentelles.

La lymphomatose granulomateuse relève probablement d'un agent infectieux ; peut-être divers agents sont-ils capables de provoquer cette lésion. Ces germes nous sont encore inconnus, mais il ne s'agit certainement pas des microorganismes banaux qui ont été si souvent incriminés.

Fraenkel et Much ont publié un cas fort intéressant dans lequel un foyer lymphogranulomateux de la muqueuse bronchique paraissait indiquer la porte d'entrée du germe inconnu.

SYMPTOMATOLOGIE

Modes de début. — Dans la grande majorité des cas c'est l'apparition d'une tuméfaction des ganglions superficiels qui éveille l'attention du malade. Habituellement plusieurs ganglions d'une même région s'hypertrophient simultanément ; dans quelques observations on signale que l'on ne percevait, au début, qu'une seule tumeur ganglionnaire, mais au fur et à mesure de son accroissement des ganglions voisins ne tardaient pas à devenir accessibles au palper.

Assez souvent les malades se plaignent d'un prurit généralisé, continu avec exacerbations, bien avant de s'apercevoir de l'hypertrophie ganglionnaire. Ceci explique que, dans certain cas, le dermatologiste soit le premier consulté.

Tels sont les modes de début les plus fréquents ; mais il en est d'autres. La tuméfaction des ganglions du cou est parfois précédée pendant plusieurs mois par de la toux et de l'expectoration.

Les malades peuvent accuser une douleur continue dans un membre plusieurs semaines avant qu'un engorgement ganglionnaire de l'aisselle ou de l'aîne ne devienne cliniquement appréciable.

Des douleurs abdominales ou lombaires accompagnées de météorisme avec ou sans diarrhée, avec ou sans fièvre peuvent marquer le début de l'évolution clinique.

Il n'est pas rare, enfin, que l'affection ne se manifeste pendant un temps plus ou moins long — plusieurs semaines ou plusieurs mois — que par des troubles d'ordre général.

Tel malade se plaignait de céphalalgie, de prurit, de crises sudorales un mois avant de voir apparaître la tuméfaction d'un groupe de ganglions. L'apparition des ganglions hypertrophiés peut être précédée d'une période prodromique beaucoup plus longue ; certains sujets se plaignent depuis plusieurs mois de faiblesse générale ; par moments ils ont un peu de fièvre ; souvent ils accusent du prurit en même temps. Dans d'autres cas les malades maigrissent progressivement et perdent leurs forces. L'inappétence, les sueurs avec ou sans fièvre, parfois même une toux persistante, une expectoration muqueuse ou muco-purulente s'ajoutent aux phénomènes de dépression générale. On conçoit que ces malades aient été traités pendant des mois comme des tuberculeux.

Il arrive parfois que l'on ne trouve d'autre symptôme qu'une pâleur et une faiblesse croissantes, accompagnées ou non de mouvements fébriles irréguliers ; dans ces cas les tumeurs ganglionnaires des régions accessibles n'apparaissent qu'à une phase plus ou moins avancée de l'évolution, parfois quelques semaines avant la mort, mettant ainsi en évidence la nature d'une cachexie jusqu'alors inexplicquée.

Exceptionnellement le début paraît brusque, marqué

par un frisson violent suivi de fièvre ; puis survient de la toux, de l'inappétence (Rosenfeld).

La diversité des signes du début s'explique par la variabilité du point de départ de la lymphogranulomatose.

Période d'état. — C'est, habituellement, une période de généralisation progressive.

Tuméfactions ganglionnaires. — L'hypertrophie des ganglions occupe en général le premier plan de la scène clinique ; la splénomégalie n'apparaît qu'à une phase plus ou moins avancée de l'affection.

Cliniquement, les ganglions les premiers pris sont, par ordre de fréquence, ceux du cou, de la région sous-maxillaire ; puis ceux de l'aisselle ou de la région sous-claviculaire. Plus rarement les ganglions inguinaux et fémoraux sont tuméfiés en premier lieu.

L'affection peut rester localisée à un groupe de ganglions pendant des mois et des années ; la généralisation se fait ensuite soit lentement suivant une progression presque insensible, soit — plus souvent peut-être — par une série de poussées séparées par des intervalles d'une durée variable.

Le processus s'étend habituellement d'un groupe de ganglions au groupe voisin, d'une région à la région contiguë. Mais la tuméfaction des ganglions cervicaux d'un côté peut être suivie de celle des ganglions de l'aisselle opposée ; on peut voir apparaître une tuméfaction de l'aîne alors que les ganglions de la partie supérieure du corps ne sont pas tous hypertrophiés. L'accroissement des différentes tumeurs ganglionnaires se fait d'une manière très inégale d'une région à l'autre et d'un paquet ganglionnaire à la masse voisine. Fréquemment

certains ganglions prennent un développement considérable atteignant successivement le volume d'un œuf, celui du poing, celui d'une tête d'enfant, alors que d'autres tumeurs ne dépassent pas les dimensions d'une noix ou même d'un pois. Les paquets volumineux sont souvent formés de quelques tumeurs considérables entourées d'une multitude de petits nodules. C'est au cou et dans la région sous-maxillaire que l'on observe les masses les plus volumineuses ; elles entourent le maxillaire d'un énorme collier ; leurs bosselures soulèvent la peau du cou. La tuméfaction des ganglions préauriculaires peut augmenter encore la déformation du visage. Ces tumeurs entraînent une limitation des mouvements parfois considérable. Elles peuvent être à peu près symétriques ou prédominer notablement d'un côté du corps. Ces tuméfactions ganglionnaires présentent souvent spontanément des oscillations de volume ; on peut même voir disparaître une tumeur en l'espace de quelques jours alors qu'une autre tuméfaction se développe dans le voisinage.

La consistance des engorgements ganglionnaires est assez variable d'un cas à l'autre ; par contre, dans un cas donné, la consistance des différentes tumeurs est uniforme. Dans les cas typiques, ceux qui évoluent lentement, les ganglions hypertrophiés sont fermes et même assez *durs*. Ils peuvent présenter une dureté presque cartilagineuse. Mais on observe des cas où les tumeurs sont demi-molles, surtout dans les formes qui procèdent par poussées aiguës. Les tuméfactions sont indolores à la pression. Les différents nodules d'un paquet restent souvent indépendants les uns des autres ; quelquefois au contraire, ils adhèrent les uns aux autres, formant

des masses bosselées d'un seul tenant. Ces masses sont habituellement mobiles sur les plans profonds ; toutefois, l'adhérence aux organes et tissus sous-jacents s'observe assez souvent. L'adhérence à la peau est extrêmement rare (cas de Yamasaki, de K. Ziegler, notre cas 1) et ce n'est que dans des cas exceptionnels que les tumeurs ganglionnaires de la lymphogranulomatose arrivent à ulcérer la peau, présentant ainsi à l'observation clinique une apparence sarcomateuse (notre cas 1 en est un exemple très démonstratif). Il est également exceptionnel d'observer le ramollissement des tuméfactions ganglionnaires : la suppuration a été notée dans les cas de Ferrari et Cominotti, Hitschmann et Stross, Hecht, Liebmann, Ness et Teacher, il s'agissait toujours d'infection secondaire, tuberculeuse ou banale.

Les ganglions tuméfiés des régions superficielles peuvent déterminer des douleurs violentes dans les membres par suite de compressions nerveuses.

Les ganglions hypertrophiés des régions profondes ne manifestent leur présence que par des troubles de compression : des douleurs abdominales violentes, l'ictère, l'ascite peuvent être la conséquence de la tuméfaction des ganglions rétropéritonéaux, hépatiques et spléniques. L'augmentation de volume des ganglions médiastinaux se traduit par les signes de compression communs à toutes les tumeurs de la région : dysphagie, dyspnée, dysphonie, cyanose, œdème, circulation veineuse collatérale, tachycardie, vomissements. La radioscopie du médiastin montre une zone opaque qui se continue avec la zone cardioaortique.

État de la rate. — La rate peut être normale pendant longtemps ; elle peut rester inappréciable pendant

toute la durée de l'affection. Mais, dans plus des 2/3 des cas, elle devient cliniquement perceptible à un moment donné de l'évolution.

Dans les formes généralisées elle est presque toujours hypertrophiée. Son volume est variable. Il s'agit, en général, d'une splénomégalie moyenne. Dans certains cas l'organe n'est perceptible qu'à la percussion. Plus souvent il est accessible au palper ; la rate déborde le rebord des fausses côtes d'un ou plusieurs travers de doigt ; elle peut atteindre l'ombilic. Les tumeurs énormes qui remplissent toute la fosse iliaque sont tout à fait exceptionnelles si tant est qu'il en existe des exemples probants. Habituellement indolore, la rate peut être sensible, surtout dans certaines formes fébriles. Elle est généralement ferme et élastique, parfois même assez dure. La surface de la rate est souvent lisse ; mais elle peut présenter des bosselures dont la constatation peut constituer un indice précieux. Les grosses rates de la lymphogranulomatose sont sujettes à des variations de volume spontanées qui semblent particulièrement fréquentes dans les formes accompagnées de fièvre à type intermittent.

Dans ces circonstances il n'est pas rare que la rate descende jusqu'au niveau de l'ombilic au moment des accès pour remonter sous les fausses côtes ou ne les dépasser que d'un ou deux travers de doigt pendant les périodes apyrétiques.

Etat du foie. — Le foie peut avoir conservé son volume normal ou déborder d'un ou plusieurs travers de doigt le rebord costal. Il est habituellement indolore à la pression.

Troubles des différents appareils. — Nous ne

croions pas qu'il soit possible — actuellement — de décrire méthodiquement, appareil par appareil, les troubles qui relèvent de la granulomatose. Le nombre des observations dont nous disposons n'est pas encore suffisant pour nous permettre de discerner à coup sûr les symptômes qui dépendent de la lymphogranulomatose elle-même de ceux qui résultent d'une coexistence fortuite. Cependant, à part les troubles de compression déjà signalés, la *diarrhée*, les *sueurs*, les *crises douloureuses abdominales et lombaires*, les *œdèmes durs, fugaces* semblent relever de la lymphomatose elle-même. — Une énumération incomplète ne vaut-elle pas mieux qu'une description inexacte ?

Manifestations cutanées

La lymphogranulomatose doit intéresser le dermatologiste, car dans bien des cas c'est lui qui sera consulté en premier lieu.

Cette affection donne lieu à des manifestations cutanées très diverses au triple point de vue clinique, histologique et pathogénique. Il convient de distinguer tout d'abord : 1° *des lésions de la peau* ; 2° *des troubles pigmentaires*.

Lésions de la peau. — L'histologie pathologique permet de diviser ces lésions en deux catégories ; cette distinction est d'autant plus justifiée que l'allure clinique de ces deux ordres de lésions est assez différente.

a) Les unes sont *spécifiques* au point de vue histologique, c'est-à-dire qu'elles présentent exactement le même aspect microscopique que les foyers granuloma-

teux des ganglions et des nodules de la rate, du foie, etc. Elles représentent l'une des localisations de la lymphogranulomatose. Cliniquement, ces *lymphogranulomatoses* de la peau se traduisent par la production de *nodules* ou de *petites tumeurs*. Ces nodules sont multiples, mais on ne les observe pas sous forme d'éruptions généralisées. C'est *Grosz* (1906) qui décrit le premier cas sous le nom de lymphogranulomatosis cutis. L'observation des faits ultérieurs a montré que cette lésion est très rare.

b) D'autres altérations ne portent pas la marque histologique du granulome malin. Elles sont néanmoins en corrélation directe avec le processus de la lymphogranulomatose. Ces lésions doivent être rangées en deux groupes : 1° des *infiltrations diffuses régionales* ; 2° des *éruptions plus ou moins généralisées* d'origine toxique. Ces toxico-dermies s'observent très fréquemment au cours de la lymphomatose granulomateuse, à l'encontre des infiltrations et des nodules granulomateux.

Lymphogranulomes de la peau.

On n'en connaît encore que quelques observations : celles de *Grosz* (1906), de *Hecht* (1909) obs. I (lymphogranuloma cutis multiplex), de *Brunsgaard* (1911), de *Nobl* (1911), [l. papulosum disseminatum] et celle de *Heuck* (1912). Il faut y ajouter un cas de *Pick* dont nous avons eu l'occasion d'examiner des coupes.

Le malade de *Grosz* présentait des tuméfactions dures des ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux, de l'hypertrophie de la rate et du foie, de l'œdème de la moitié droite du thorax et du bras droit.

Sur la peau du thorax et du côté droit du cou on

trouvait de nombreux nodules du volume d'une lentille à celui d'une noisette et même de petites tumeurs atteignant les dimensions d'une grosse noix.

Ces nodules et ces tumeurs étaient saillantes, hémisphériques ou aplaties, de couleur brunâtre ou brun-rougeâtre, de consistance ferme et élastique. Les nodules les plus volumineux se ramollissaient en leur centre et s'affaissaient après avoir laissé écouler un liquide séro-sanguinolent.

Dans le cas de Hecht il s'agissait également de nodules et de petites tumeurs de dimensions variables, enchâssées dans la peau de la face antérieure du thorax ; les éléments prédominaient dans la région sous-mammaire. A ce niveau la peau, rougie par places, était infiltrée à tel point qu'il était presque impossible de la plisser. Ces nodules, très nombreux, étaient saillants, d'un rouge violacé, entourés d'une auréole inflammatoire, rouge-clair ; leur consistance était très dure. A part ces nodules irrégulièrement groupés, on en trouvait deux isolés dans le dos.

Le malade de Brunsgaard avait des tumeurs cervicales volumineuses. Les signes de compression du médiastin étaient très accentués. Dans l'aisselle droite et surtout sur la peau de la moitié droite du thorax, on notait des nodules cutanés et sous-cutanés disposés en groupes ou irrégulièrement disséminés. La plupart d'entre eux avait le volume d'un pois, quelques-uns atteignaient celui d'un haricot ; ils étaient durs, infiltrés, d'un brun-rouge. L'épiderme susjacent était un peu ridé et squameux par endroits.

Dans le cas de Nobl, les nodules apparurent sur la peau de la partie gauche du thorax dans l'aire d'une

zone, qui avait été préalablement le siège d'une infiltration érythémateuse diffuse. Ces nodules avaient lors de leur apparition les dimensions d'un grain de mil puis ils atteignirent le volume d'un pois et même celui d'un haricot. Irrégulièrement, disséminés, ils prédominaient cependant nettement du côté gauche; à droite on n'en trouvait que quelques-uns. Ils étaient saillants, d'une couleur violette ou brun-rouge, entourés d'une étroite auréole violette, et durs. A leur niveau, l'épiderme était lisse et mat. Ces éléments qui apparurent successivement ressemblaient, au dire de Nobl, à de grosses papules syphilitiques ou à des nodules lépreux. Pendant deux mois d'observation ils ne présentèrent pas la moindre modification : ni ulcération, ni ramollissement. Par contre, on les vit disparaître rapidement après un traitement radiothérapique : il ne resta plus que des macules brunnâtres.

Le malade de Heuck avait à la face antérieure de la partie supérieure de la cuisse un certain nombre de nodules saillants, roses, durs. Ce dernier cas offre cette particularité que les nodules survinrent chez un individu porteur d'un vaste lupus qui intéressait le visage et une grande partie des membres.

C'est là, croyons-nous, la première observation d'une lymphogranulomatose coïncidant avec des lésions tuberculeuses de la peau. On n'avait signalé jusqu'alors, au cours de la maladie de Paltauf-Sternberg, ni lupus, ni tuberculides papulo-nécrotiques, ni lichen scrofulosorum, ni érythème induré.

A vrai dire, Heuck ne nous paraît pas avoir établi d'une manière indiscutable qu'il s'agissait d'une lymphomatose granulomateuse. Les lésions histologiques des nodu-

les cutanés ne semblent pas avoir été aussi typiques que dans les observations de Grosz, Hecht, Nobl et l'examen microscopique des ganglions ne paraît pas avoir été pratiqué.

Le nombre de ces observations est trop petit pour que l'on en puisse tirer des conclusions générales. On peut retenir, cependant, que les lymphogranulomes de la peau surviennent à une phase avancée de l'affection, alors que le malade est depuis longtemps en observation. Le diagnostic de maladie de Sternberg sera donc fait bien avant l'apparition des localisations cutanées.

Rappelons que les lymphogranulomes de la peau représentent non des métastases mais des foyers formés sur place par prolifération du tissu conjonctif du derme. Nodules dermiques et granulomes ganglionnaires ou viscéraux sont des formations équivalentes.

Infiltrations diffuses. — Des surfaces de peau plus ou moins étendues sont infiltrées et érythémateuses.

Dans l'observation II de Hecht, le tégument de la partie inférieure du cou et de la partie supérieure du thorax du côté gauche était très épaissi, rouge, d'une dureté ligneuse. Au cou l'infiltration donnait lieu à la formation de gros plis et présentait un aspect éléphantiasique.

Ailleurs (Brunsgaard) l'infiltration érythémateuse paraît formée par la juxtaposition d'une multitude de petites papules aplaties.

Dans certains cas (obs. de Nobl) le caractère inflammatoire de l'infiltration est beaucoup plus accentué. La peau infiltrée est rouge, dure et douloureuse; cette infiltration est susceptible de rétrocéder spontanément. Chez le malade de Nobl on vit apparaître un érythème diffus d'un côté du thorax accompagné d'infiltration de

la peau, tandis que les ganglions augmentaient de volume. Au bout de deux mois, l'infiltration rétrocede en même temps que l'état des ganglions s'améliore. Puis les ganglions se tuméfient de nouveau, la fièvre apparaît : le côté opposé du thorax devient alors le siège d'une rougeur douloureuse avec épaissement de la peau. C'est dans l'aire de cette infiltration inflammatoire diffuse en voie de disparition que Nobl vit apparaître des nodules granulomateux.

Les *éruptions généralisées* observées au cours de la lymphogranulomatose sont, d'une part, des éruptions prurigineuses et, d'autre part, des érythèmes simples, urticariens ou bulleux.

Le *prurit* et les *dermatoses prurigineuses* qui paraissent bien en être la conséquence sont les seules manifestations cutanées que l'on observe fréquemment. On les trouve notées dans un quart des cas d'après Ziegler.

Le prurit peut être un prodrome qui précède parfois de plusieurs mois l'apparition clinique des tumeurs ganglionnaires ; plus souvent, c'est un symptôme accompagnateur des tuméfactions ; parfois il ne se manifeste qu'à une phase avancée de l'affection, des mois et même un ou deux ans après le début. Le prurit est souvent généralisé ; en tous cas, il est mobile et on ne l'observe pour ainsi dire jamais limité à une région. Par contre, il peut prédominer à tel ou tel endroit : aux extrémités des membres (surtout à la face d'extension), dans les régions où siègent les tumeurs ganglionnaires, au cuir chevelu, etc.

Le prurit est en général continu avec crises d'exacerbations vers le soir. Son intensité est variable. Souvent il est insupportable ; le malade ne cesse de se gratter

et de se frotter. Ce prurit peut empêcher le sommeil et entraîner l'inappétence ; aussi l'état général décline-t-il rapidement. Il n'est pas influencé par la nature de l'alimentation et il se montre rebelle à toute médication. Les crises de démangeaisons sont parfois tellement violentes que l'emploi de la morphine devient nécessaire.

Le prurit peut persister pendant toute la durée de la maladie. Dans certains cas, il n'existe que pendant les périodes fébriles. Il peut, sans cause apparente, s'améliorer notablement pendant plusieurs semaines pour reprendre ensuite son intensité primitive. Dans notre cas II des démangeaisons intolérables disparurent après la première séance de radiothérapie. La rémission dura un mois environ. Dans certains cas le prurit ne s'accompagne d'aucune lésion de la peau. Chez d'autres malades on voit se développer des *éruptions prurigineuses*.

Le plus souvent les éléments éruptifs sont des papules de *prurigo*.

Le prurigo au cours de la « pseudoleucémie » ou de la « maladie de Hodgkin » (comme on disait alors) est connu depuis longtemps : les observations de Wagner, de Joseph, de Buschke, de Blaschko en font foi. Les deux observations de « prurigo lymphadémique » décrites en 1905 par Dubreuilh se rattachent certainement à la maladie qui nous occupe. Mais c'est Kreibich (1908) qui montra, grâce à des examens histologiques précis, que la maladie de Paltauf-Sternberg était la cause habituelle des prurigo que nombre de dermatologistes qualifiaient encore de prurigo « pseudoleucémique » ou « lymphadénique ». Kreibich intitula ces faits *lymphogranuloma pruriginosum*.

Les observations des cinq dernières années ont

pleinement confirmé la fréquence de ce symptôme.

Ces papules, de la grosseur d'un grain de chènevis ou plus volumineuses, sont saillantes; leur couleur est rouge foncé, brunâtre ou bleuâtre; elles sont sèches et dures. Quelquefois une auréole rouge entoure des éléments. Un grand nombre de ces papules sont excoriées.

L'intensité de l'éruption et la localisation des éléments éruptifs varient chez un même sujet au cours de l'évolution de la maladie. Les extrémités des membres constituent le siège de prédilection des papules; mais on peut en voir sur toute la surface du corps, au cuir chevelu, à la face. A la longue, la peau devient sèche, rugueuse, lichénifiée par places.

A côté du prurigo qui est le type le plus fréquent des dermatoses prurigineuses de la lymphogranulomatose, on a observé d'autres lésions cutanées. K. Ziegler a vu des placards eczématiformes sans contours nets, occupant le tronc et la face, coexister avec un prurigo des membres. Le même auteur (obs. VI) a assisté au développement d'une hyperkératose ichthyosiforme généralisée à la suite d'un prurit prolongé. Enfin, Bosellini (*Il Policlinico*, 1910) a décrit une érythrodermie exfoliatrice généralisée au cours « de la forme tuberculeuse de la pseudoleucémie telle qu'elle a été décrite par Sternberg ».

La granulomatose peut donc provoquer des éruptions prurigineuses d'aspect très divers, mais ce ne sont là que des *réactions cutanées*, variables selon les individus. Toutes ces « dermatoses prurigineuses » de la maladie de Paltauf-Sternberg reconnaissent la même pathogénie.

Le prurit et les diverses réactions cutanées qui l'ac-

compagnent relèvent de la dissémination par voie sanguine de substances toxiques. Ces produits irritants sont probablement élaborés ou tout au moins absorbés dans les ganglions lymphatiques altérés. A l'appui de cette hypothèse on peut citer l'observation de Blaschko dans laquelle le prurit disparut brusquement après l'ablation d'un paquet ganglionnaire solitaire du cou pour réapparaître au moment de la récive.

Les relations de dépendance entre le prurit et les altérations ganglionnaires s'affirment encore par le fait que le prurit et les lésions cutanées qui en dépendent s'observent avec la même fréquence dans les différentes affections de l'appareil-lymphatique, quelle que soit la nature de la lésion ganglionnaire (lymphadénomatose, lymphosarcomatose, lymphogranulomatose).

Les toxico-dermies liées à la lymphogranulomatose peuvent encore se présenter sous un autre aspect.

Yamasaki (obs. II), signale une éruption récidivante formée de taches rouges et de bulles irrégulièrement disséminées sur tout le corps. B. Bloch a décrit un cas analogue avec plus de précision. La malade présentait, en même temps que des tuméfactions lymphogranulomateuses multiples, de la fièvre, une diarrhée profuse (dég. amyloïde), une éruption récidivante, presque généralisée, formée d'éléments érythémateux, urticariens et bulleux. Sur le visage, le cou, le tronc, les membres, on voyait des taches roses ou rouge-brun, s'effaçant à la pression ; par places elles avaient conflué et formaient des plaques érythémateuses. Les bulles, plus ou moins volumineuses, étaient remplies d'un liquide séreux et entourées d'une auréole rouge. La plupart d'entre elles étaient rompues ; en certains endroits elles avaient con-

flué. Il en résultait des zones à contours polycycliques pouvant atteindre vingt centimètres de diamètre.

Là le derme était à nu, sanguinolent ou vert noirâtre. Histologiquement, il s'agissait d'une lésion bulleuse sans caractères particuliers.

La nature auto-toxique de ces éruptions érythémato-bulleuse ne paraît pas douteuse.

Troubles pigmentaires. — Ces troubles consistent soit en hyperpigmentation (mélanodermies) soit en dyschromie (leucomélanodermie aréolaire). Cette dernière variété s'observe bien plus rarement que la première.

Toutes les *mélanodermies* qui surviennent chez des sujets atteints de lymphogranulomatose ne sont pas imputables à ce processus. Bon nombre d'entre elles doivent être attribuées au traitement arsenical. Certains hyperchromies régionales sont consécutives à la radiothérapie. Mais il est des mélanodermies que l'on est obligé de mettre sur le compte de l'affection elle-même : ce sont celles qui ont été relevées chez des sujets non traités.

D'une part, on voit les lésions de grattage devenir le siège de taches brunes qui par confluence peuvent former des nappes de mélanodermie.

D'autre part, il existe toute une série de cas où la pigmentation apparaît dans des régions exemptes de lésions de grattage, quelquefois même chez des sujets qui n'accusent point de prurit.

Ces hyperchromies peuvent être circonscrites ou diffuses.

Dans la forme *circonscrite* on voit, surtout aux extrémités, au visage et aux organes génitaux des taches bru-

nâtres ou brunes dont les dimensions varient depuis celles d'une lentille à celle d'une paume de main.

Dans la forme *diffuse*, bien plus fréquente que la précédente, la pigmentation d'abord brun-jaunâtre puis d'un brun bronzé, peut occuper une ou plusieurs régions (souvent la face, le front, le cou, les avant-bras). La mélanodermie est parfois presque généralisée et rappelle celle des addisoniens. Toutefois la teinte brune très foncée est exceptionnelle. Dans aucun cas on n'a observé de pigmentation des muqueuses.

La pathogénie de cette mélanodermie est loin d'être élucidée. Presque tous les auteurs ont incriminé l'irritation ou la compression du plexus solaire et du sympathique péricapsulaire par des ganglions rétropéritonéaux intéressés par la granulomatose.

L'existence de mélanodermie au cours des lymphadénomatoses vient à l'appui de cette interprétation.

Cependant la question est loin d'être tranchée car on observe des cas de lymphogranulomatose avec mélanodermie sans aucune lésion rétropéritonéale (ganglionnaire ou capsulaire) [cas de K. Ziegler].

Il nous reste à signaler les *dyschromies aréolaires* caractérisées par la juxtaposition de zones hyper et hypochromiques. Elles sont rares. Notre cas I en est un exemple très net. La dyschromie aréolaire qui occupait la région sous-claviculaire gauche était accompagnée d'une mélanodermie généralisée. Elle présentait tout à fait l'aspect des syphilides pigmentaires. De semblables dyschromies surviennent au cours de la tuberculose. Or, chez notre malade, la réaction de Wassermann et l'épreuve à la tuberculine (voie hypodermique) avaient donné des résultats négatifs. Bramwell a publié un cas

analogue chez un sujet atteint de lymphogranulomatose généralisée.

Étude de la température. — La fièvre est un phénomène très fréquent au cours de la lymphomatose granulomateuse. Gowers estime qu'elle s'observe dans les deux tiers des cas de « maladie d'Hodgkin ». Reed considère que la fièvre est l'un des traits caractéristiques de l'affection et Lehndorff nous dit que ce symptôme est constant.

En réalité, la fièvre peut faire défaut pendant des mois ; parfois elle n'apparaît que dans les dernières semaines de l'affection. Il existe enfin des cas de granulomatose très étendue qui restent apyrétiques durant toute leur évolution.

La « cachexie sans leucémie » avait à peine été isolée par *Bonfils* que l'on savait déjà que certaines formes avaient une évolution fébrile, *Wunderlich* et *Cohnheim* connaissaient des « pseudoleucémies » fébriles. *Gowers* (1879) fut le premier qui étudia de près la fièvre au cours de la « maladie d'Hodgkin » ; il en décrit trois types : continu, rémittent et intermittent.

L'existence d'une fièvre à caractère hectique au cours de « l'adénie » ne tarda pas à être universellement connue. *Jaccoud* la signale dans ses cliniques. *Féréol* (1867), *Murchison* (1870) la citent également. *Guillermet* (1890), puis *Crocq fils* (1891) décrivent avec quelque détail le type rémittent de la fièvre de l'adénie.

Par contre, le type intermittent a été méconnu pendant longtemps. *Bonfils*, *Wunderlich* croyaient qu'il s'agissait de la coexistence d'une fièvre paludéenne. L'attention ne fut attirée sur ce type fébrile que lorsque *Pel* et *Ebstein* le décrivirent en 1887 sous le nom

de « fièvre récurrente chronique ». Ebstein pensait que cette fièvre était tellement caractéristique qu'elle devait traduire une entité morbide. D'après *Pel*, cette « maladie » présentait les caractères suivants : 1° période de fièvre continue alternant avec des périodes de température normale ou voisine de l'état normal ; 2° amélioration rapide dans les phases apyrétiques ; 3° dimensions de la rate oscillant parallèlement aux mouvements thermiques ; 4° anémie progressive et lente ; finalement teinte jaunâtre des téguments ; 5° composition cellulaire du sang peu caractéristique ; 6° hépatomégalie dure ; 7° tendance à la diarrhée.

Dix ans plus tard, *Sternberg* montra que la fièvre récurrente chronique de Pel-Ebstein ne devait pas être considérée comme une entité nosographique et que la plupart des cas décrits sous ce nom relevaient de la lymphogranulomatose.

Cependant en 1905, à l'occasion de la publication d'un cas de « tumeur aiguë de la rate ». *Hofbauer* essaya de justifier l'existence de la maladie d'Ebstein, mais, ainsi que *Lehndorff* le fait remarquer très justement, la description histologique du cas de *Hofbauer* montre qu'il s'agissait d'une lymphogranulomatose typique.

Citons encore parmi les auteurs qui ont contribué à l'étude de ce type de fièvre : *Falkenheim* *Combemale* (1903), *Lehndorff*, *Musser*, *Taylor*.

Le *type intermittent* qui est de beaucoup le plus caractéristique s'observe dans environ 40 % des cas fébriles d'après un relevé que nous avons fait à l'aide de 100 observations empruntées à la littérature.

Cette fièvre que l'on a qualifiée de fièvre périodique, de fièvre récurrente chronique, de relapsing fever affecte

une allure très irrégulièrement intermittente. La courbe ne rappelle que de très loin les graphiques réguliers de la fièvre paludéenne ou des fièvres récurrentes spirochétiennes dont les accès paraissent calqués les uns sur les autres.

Dans la granulomatoze, la fièvre à type intermittent échappe à toute règle : en parcourant les observations on ne trouve guère deux courbes semblables.

Des périodes fébriles de quelques jours à quelques semaines alternent avec des intervalles d'apyrexie dont la durée est tantôt égale, tantôt inférieure, tantôt supérieure à celle des phases fébriles.

Les *périodes fébriles* ne sont pas comparables entre elles dans un cas donné. L'ascension peut être brusque : le malade ressent un frisson violent et prolongé accompagné de claquements de dents puis la température monte en quelques heures à 39°, 39°5 ou 40°.

L'ascension thermique peut se faire par plusieurs échelons avec ou sans frissonnements. L'intensité de la fièvre peut varier d'un accès à l'autre et même du jour au lendemain : tantôt la température ne dépasse pas 38°5, tantôt elle atteint 40°. Pendant l'accès la température peut être continue ou présenter des rémissions quotidiennes, en général peu marquées, exceptionnellement très accentuées. La durée de l'accès fébrile varie de un ou deux jours à plusieurs semaines. La chute se fait d'ordinaire en lysis.

Pendant la phase fébrile, les malades présentent souvent des frissons et des sueurs abondantes. Ils sont habituellement très abattus ; exceptionnellement on a observé du délire.

Les *périodes apyrétiques* sont remarquables par l'amé-

lioration qui se manifeste dans l'état du malade. Dans certains cas l'apyrésie n'est pas complète : la température monte le soir à 38°. Parfois on observe une hypothermie passagère surtout pendant les jours qui suivent la fin de l'accès.

La fièvre de la granulomatose évolue fréquemment selon le mode *rémittent* à grandes oscillations. Combe-male pensait que la fièvre hectique est généralement tardive, contemporaine de la cachexie. Il n'en est rien.

On a très souvent observé une fièvre élevée avec fortes rémissions pendant toute la durée d'une longue observation clinique.

La fièvre rémittente peut être annoncée par des frissons et suivie de sueurs profuses et d'hypothermie.

A côté de ces deux types principaux il n'est pas rare d'observer une *fièvre continue* aux environs de 39°, 39°5, 39°8. La courbe peut ne présenter que de très faibles rémissions et rappeler de très près celle d'une dothiérientérie. D'après Fabian ce type s'observerait dans le sixième des cas environs.

Parfois enfin, la lymphogranulomatose est accompagnée d'une *fièvre légère*, irrégulièrement rémittente, dont les maxima ne dépassent pas 38°5.

Fréquemment ces différents types fébriles se succèdent dans un même cas, alternant sans règle aucune ; un tracé rémittent peut faire suite à une courbe alternante ; inversement la fièvre peut affecter le type intermittent après avoir été continue (Edsall). Chez un malade de Ziegler, la fièvre présenta successivement les quatre types que nous venons d'analyser. Habituellement la température reste élevée jusqu'à la mort ; parfois même elle augmente dans la période préagonique. D'après

d'autres observations la température peut devenir normale quelques semaines avant la mort (Fraenkel cas II).

Comme la fièvre est un phénomène inconstant au cours de la lymphogranulomatose, on était en droit de se demander si elle n'est pas en relation avec certaines formes anatomiques, l'apyrexie étant l'apanage d'une autre catégorie de faits.

Si l'on parcourt les observations à ce point de vue on se rend compte qu'un tel rapport n'existe pas. Certes, les formes régionales sont plus souvent apyrétiques que les granulomatoses très étendues ; mais on observe des formes presque généralisées qui restent indéfiniment apyrétiques.

D'autre part, la fièvre est d'une fréquence remarquable dans certaines lymphogranulomatoses unirégionales, celles qui sont limitées aux ganglions rétropéritonéaux. Quant aux granulomatoses combinées à des lésions tuberculeuses typiques, elles évoluent avec ou sans fièvre. On pouvait supposer qu'un type fébrile d'apparence aussi particulière que la « fièvre récurrente chronique » est lié à une forme déterminée de lymphogranulomatose.

Il n'en est rien. La fièvre périodique s'observe dans les granulomatoses pures et dans celles où se trouvent associées des lésions tuberculeuses folliculaires. Elle accompagne aussi bien les formes très étendues (ex. : cas III et V de Fraenkel) que les formes unirégionales (ex. : cas I de Naegeli, lymphogranulomatose rétropéritonéale) et cas de Hofbauer (lymphogranulomatose rétropéritonéale et splénique).

La fièvre qui accompagne l'affection qui fait l'objet de

cette étude, celle du type intermittent, en particulier, a donné lieu aux interprétations les plus diverses et nous ne sommes pas encore en mesure de résoudre ce problème. Pour la plupart des auteurs elle est liée à la lymphogranulomatose elle-même, processus dont la nature inflammatoire est certaine et dont l'origine infectieuse est très vraisemblable.

Quelques observateurs ayant constaté que l'extension de la granulomatose à des groupes ganglionnaires jusqu'alors indemnes coexistait parfois avec l'apparition des accès de fièvre, supposèrent que les périodes fébriles traduisent l'invasion de territoires lymphatiques nouveaux par le virus inconnu de la maladie de Sternberg. Telle est l'hypothèse qui a été émise par Eichborst, Combe-male, Senator, Stengel.

D'autres auteurs, tout en croyant à la spécificité de la fièvre lymphogranulomateuse l'attribuent à des décharges septicémiques ou toxiques.

Nous ne nous attarderons pas à l'examen de ces hypothèses qui sont passibles de bien des critiques.

L'inconstance de la fièvre, son extrême irrégularité ont déterminé certains pathologistes à la considérer comme l'expression d'une infection secondaire.

De fait, la fièvre dite récurrente chronique s'observe en dehors de la lymphogranulomatose. Sternberg a fait remarquer, il y a plusieurs années, que l'atteinte des organes abdominaux profonds n'était peut-être pas étrangère à la production de ce type de fièvre.

La non spécificité de ce type fébrile restreint sa valeur diagnostique mais elle ne l'annule pas. La granulomatose maligne de l'appareil lymphatique en reste la cause la plus fréquente.

K. Ziegler fait remarquer à juste raison qu'alors même qu'il s'agirait d'un phénomène d'infection secondaire la prédisposition des lésions granulomateuses à cette surinfection serait tellement remarquable qu'elle constituerait un indice de la lymphogranulomatose.

Hématologie. — Le nombre des *globules rouges* reste souvent normal pendant un temps très long. Il diminue en général progressivement, tombe à 4 millions, 3 millions et 2.500.000. Rarement la diminution du nombre des hématies est considérable (1.500.000 à 1 million). Mais une destruction globulaire de cette intensité ne se voit qu'à la période ultime et dans certaines formes seulement ; elle ne constitue pas un signe caractéristique de la lymphogranulomatose. La preuve de cette assertion nous est fournie par d'autres cas dans lesquels le chiffre reste très élevé à quelques jours de la mort. Ainsi, dans le cas VII de K. Ziegler, on comptait 5.080.000 globules rouges (Hb : 66 %) à quelques jours de la mort.

Habituellement les hématies ne présentent aucune altération morphologique ; dans quelques cas seulement on a noté, en même temps qu'un abaissement notable du nombre des globules rouges, de l'anisocytose, de la poikilocytose et de la polychromatophilie. Exceptionnellement on peut trouver des hématies à granulations basophiles (Naegeli).

Dans quelques rares observations on a relevé passagèrement des hématies nucléées en très faible quantité.

Le taux de l'*hémoglobine* est abaissé proportionnellement à la diminution du nombre des globules rouges, souvent davantage. Les chiffres habituels oscillent entre 80 % et 40 %. Dans certaines formes l'hémoglobine

peut tomber à 25 % et même à 18 % (Fraenkel) à la phase terminale.

Si l'on rapporte ces données de la numération des hématies, on voit que dans la lymphogranulomatose l'anémie ne joue pas un rôle primordial. Elle est généralement peu accusée et tardive, apparaissant comme un symptôme satellite de la cachexie.

L'augmentation du nombre des *plaquettes* a été notée dans un certain nombre de cas. Elle était très nette dans notre cas 2.

Le nombre des *globules blancs* peut être voisin du chiffre normal. Assez souvent il est abaissé au-dessous de ce chiffre, mais la modification de beaucoup la plus fréquente est une hyperleucocytose légère, moyenne ou très accentuée.

La *leucopénie* est en général de 5.000 ou de 4.000. Dans un cas de Yamasaki elle atteignait 2.000 et 1.000.

Plus souvent que l'hyperleucocytose, elle est accompagnée d'anémie marquée. Ewing pensait qu'elle caractérisait surtout les formes chroniques et apyrétiques. Il n'est pas possible de formuler une proposition générale de ce genre. Les observations récemment publiées par Luce et par Rosenfeld concernent des cas fébriles et remarquablement aigus au cours desquels le nombre des globules blancs est tombé respectivement à 4.700 et à 2.400-1.800.

L'hypoleucocytose semble relever de facteurs fort différents suivant les cas. Chez le malade de Gütig-Yamasaki l'hypoleucocytose s'expliquait par l'insuffisance de la moelle osseuse qui avait atteint un degré extrême. Sur un chiffre global de 2.000 globules blancs, on comptait 99 % de lymphocytes. Mais cette explication ne sau-

rait s'appliquer à tous les faits de leucopénie au cours de la lymphogranulomatose.

L'équilibre leuco-lymphocytaire normal peut être conservé. (Il en était ainsi, p. ex. dans les observations de Luce et de Rosenfeld.) Dans le cas de Weber (G. B. : 3.800) l'activité de la moelle osseuse se traduisait par une polynucléose relative de 83 %; on comptait en outre 7,5 myélocytes %.

L'hypoleucocytose peut être continue, périodique ou terminale.

Dans ce dernier cas elle succède soit à un chiffre normal soit à une hyperleucocytose. Le cas de Rosenfeld est un exemple très démonstratif de leucopénie périodique : le nombre des globules blancs, normal pendant les intervalles apyrétiques, s'abaissait régulièrement pendant les accès de fièvre.

Il n'existe pas de corrélation constante entre la leucopénie d'une part et la localisation anatomique ou la forme clinique de la lymphogranulomatose d'autre part. On peut l'observer dans les formes unirégionales [ex. cas de Luce : lymphogr. localisé aux ganglions iliaques — évolution aiguë (8 semaines) et fébrile (39° et au-dessus) — G. B. : 4.700] et dans les granulomatoses presque généralisées [ex. cas de Weber (Voir plus haut)].

L'augmentation du nombre des globules blancs avec pourcentage normal ou, très souvent, polynucléose relative, est la modification la plus fréquente. On l'observe dans plus de la moitié des cas et il est vraisemblable que la fréquence de cette hyperleucocytose deviendra de plus en plus manifeste au fur et à mesure que l'habitude de suivre les réactions sanguines par des examens fréquents se généralisera. Dans la grande majo-

rité des cas, cette leucocytose est comprise entre 10.000 et 30.000 ; assez souvent elle est modérée (10, 15, 20.000) mais des chiffres de 40.000, 60.000 et même 90.000 globules blancs ne sont pas rares. Tantôt l'hyperleucocytose va de pair avec un pourcentage normal. Tantôt — et c'est peut-être le cas le plus fréquent — elle est accompagnée d'une augmentation relative du nombre des éléments polynucléaires. La polynucléose relative achève de donner à cette leucocytose un cachet particulier.

La leucocytose de la maladie de Sternberg est habituellement une réaction persistante. Elle subit des fluctuations qui, dans les cas que nous avons observés, étaient nettement en rapport avec les variations de volume des tuméfactions ganglionnaires. Fréquemment elle suit une marche irrégulièrement progressive, sauf à diminuer parfois dans la phase terminale de l'évolution.

Contrairement à ce que soutient Ewing et ce qu'un certain nombre d'auteurs ont écrit à sa suite, il n'existe aucun rapport entre la leucocytose et la fièvre. La leucocytose peut accompagner les formes apyrétiques et les formes fébriles. Dans notre deuxième cas, la polynucléose atteignait 40.000, 60.000 et 90.000 ; il s'agissait cependant d'une lymphogranulomatose rigoureusement apyrétique et à marche lente. D'autre part la leucocytose polynucléaire est loin d'être constante dans les formes fébriles. Les formes accompagnées de fièvre intermittente présentent même assez souvent une formule leucopénique.

Nous devons à Rosenfeld l'observation d'une granulomatose des organes lymphatiques profonds au cours de laquelle l'hypoleucocytose n'apparaissait que pen-

dant les accès de fièvre; pendant les périodes d'apyrexie le chiffre des globules blancs redevenait normal. Ce cycle s'est répété très régulièrement pendant toute la durée de l'observation clinique.

D'autres faits semblent, au contraire, attester une indépendance complète entre la fièvre et l'état du sang. La fièvre (rémittente ou intermittente) peut survenir au cours d'une granulomatose jusqu'alors apyrétique sans que la formule sanguine (normale ou leucocytotique) subisse la moindre modification.

Si l'hyperleucocytose s'observe plus fréquemment dans les granulomatoses très étendues que dans les formes limitées à un petit nombre de ganglions, il n'y a aucune règle à cet égard : dans l'observation I de K. Ziegler on voit une forme peu étendue (inguino-fémorale) évoluer avec une polynucléose de 23.000 et Naegeli (obs. I) a vu une leucocytose marquée dans un cas fébrile où le processus était limité aux ganglions rétropéritonéaux. Enfin, les lymphogranulomatoses pures et les formes associées à des lésions tuberculeuses peuvent donner lieu à des hyperleucocytoses quantitativement et qualitativement comparables.

Formule leucocytaire. — Nous avons indiqué plus haut que la *polynucléose relative* était la modification qualitative la plus fréquente. Elle coïncide habituellement avec une hyperleucocytose, mais elle peut s'observer avec un chiffre normal et dans des cas de leucopénie (obs. de Bloch, de Weber p. ex.). Les polynucléaires neutrophiles atteignent 83 % - 90 % - 95 %.

L'éosinophilie qui représente l'altération la plus fréquente après la polynucléose neutrophile est, en général, une réaction moins persistante que la précédente.

Cependant, on connaît des cas où elle a été très durable. L'éosinophilie manque dans certains cas de lymphogranulomatose sans qu'il soit possible d'en indiquer la raison. Nous ignorons, il est vrai, si cette réaction n'a pas existé, dans un cas donné, avant que le malade ne fût soumis à l'observation médicale.

L'examen des cas qui ont été bien étudiés au double point de vue hématologique et histologique nous apprend que lorsqu'on constate une éosinophilie sanguine on observe toujours en même temps une réaction éosinophile des foyers granulomateux. Par contre, l'histioéosinophilie existe souvent sans éosinophilie sanguine.

Le degré de l'éosinophilie est très variable ; en général, elle ne dépasse pas 4 % ou 6 %, mais elle peut atteindre des chiffres considérables [26 % (Widal et Lesné), 35 % (Herz), 58 % (Lincoln)].

L'étude morphologique des cellules éosinophiles faite conformément à la classification d'Arneth présente un grand intérêt si l'on admet avec Widal que l'augmentation relative du nombre des éosinophiles mono et binucléés par rapport aux éléments polynucléés indique leur provenance lymphocytaire. Malheureusement les résultats ne sont pas concordants. Dans le cas de Lincoln, presque tous les éléments étaient trilobés. Herz, au contraire, observa un déplacement en sens inverse du tableau éosinophile : le nombre des cellules de la première catégorie d'Arneth s'était accru au dépens des éosinophiles de la troisième catégorie (éléments trilobés).

Il nous reste à signaler que l'on a noté quelquefois au cours du la lymphogranulomatose, une augmentation du pourcentage des lymphocytes. Cette *lymphocy-*

tose relative était toujours *passagère* et jamais elle n'aurait de pair avec une augmentation notable du chiffre global des globules blancs. Ce chiffre est tantôt voisin de la moyenne normale, tantôt abaissé au-dessous de cette moyenne. Rappelons à ce sujet que l'on ne doit pas parler de lymphocytose relative tant que le nombre des lymphocytes ne dépasse pas 33 %. Reed en a compté 40,47 %; Longcope 49 %. Naegeli 51 %. Dans les cas de Nobl, la réaction était marquée (58 %), mais très éphémère. Cette augmentation transitoire de la proportion des lymphocytes a été observée, en général, à la phase initiale de l'affection. Peut-être est-elle en rapport avec le stade lymphoïde que Reed et Benda ont décrit au début de la lymphomatose granulomateuse. Mais cette question appelle de nouvelles recherches. » Quant aux cas du genre de celui que Gütig et Yamasaki ont publié en 1904, ils doivent être mis à part. Le chiffre des globules blancs était touché à 2.000 avec une proportion de lymphocytes qui atteignait 99 %. Il ne s'agissait pas d'une hyperproduction de lymphocytes, mais d'une insuffisance fonctionnelle presque complète de la moelle osseuse.

Dans quelques cas on voit apparaître d'une manière *passagère* une très faible proportion de *myélocytes*, si faible, en général, que leur chiffre n'entre pas en ligne de compte dans l'établissement de la formule leucocytaire. On observe cependant des réactions myélocytaires assez nettes : 0,25 % (Naegeli) 2,6 % (notre cas 1) 6,3 % (Lehndorff), 7,5 % (Weber). Dans ce dernier cas il y avait leucopénie ; dans celui de Lehndorff et dans le nôtre, la myélocytose était survenue au cours d'une hyperleucocytose polynucléaire.

Ces réactions myéloïdes transitoires doivent être rapprochées de celles que l'on observe dans certaines maladies infectieuses.

De ce qui précède nous pouvons conclure :

1° Qu'il n'existe pas de formule hématologique pathognomonique de la granulomatose maligne ;

2° Que les réactions du sang sont très variables d'un cas à l'autre et qu'il n'y a aucune corrélation fixe entre la composition cellulaire du sang d'une part et les formes cliniques ou anatomiques de l'autre ; la formule sanguine ne dépend ni de la fièvre, ni du degré d'extension du processus, ni de la distribution topographique des granulomes, ni des lésions associées à la maladie de Sternberg ;

3° Que la formule sanguine peut présenter chez un même malade au cours de l'évolution de la lymphogranulomatose, des variations d'ordre quantitatif et qualitatif.

On peut voir succéder à une lymphocytose relative avec un chiffre normal de globules blancs une hyperleucocytose considérable avec polynucléose relative et diminution notable des lymphocytes. Chez d'autres malades, des leucopénies alternent avec des chiffres normaux. Chez les uns et chez les autres une éosinophilie d'importance variable peut apparaître d'une manière passagère ou s'installer d'une façon durable. Chez les uns et chez les autres l'examen hématologique peut révéler temporairement une réaction myélocytaire insignifiante ou nette.

4° Enfin — fait sur lequel Schur, Lehndorff, Nacgeli, Fabian et Fraenkel ont déjà insisté — la formule la plus fréquemment observée est une *hyperleucocytose* à po-

lynucéaires neutrophiles avec diminution du nombre des lymphocytes avec ou sans augmentation du pourcentage des éosinophiles.

Si l'on s'astreint à répéter fréquemment les examens chez le même malade on trouvera cette formule dans la *grande majorité* des cas (Fraenkel), mais non point dans *tous* les cas. On retrouve cette formule indifféremment dans des lymphogranulomatoses généralisées et dans des formes unirégionales, chez des malades apyrétiques ou fébricitants, dans des formes aiguës et dans les formes à marche lente, au cours des granulomatoses pures ou compliquées de lésions tuberculeuses typiques. La leucocytose polynucéaire atteint souvent des proportions considérables telles qu'on ne les observe *jamais* au cours des autres infections *chroniques*. Force est de conclure que cette réaction est liée au processus granulomateux lui-même et non pas à des causes accidentelles (infections secondaires) ainsi que K. Ziegler et la plupart des auteurs anglais et américains tendent à l'admettre.

Lorsque Vaquez et Ribierre écrivaient, à propos de leur cas de « lymphadénome atypique », que l'on se trouve en présence d'une véritable polynucéose infectante qui mérite de prendre place entre les leucocytoses symptomatiques communes et la leucémie vraie, ces auteurs ont voulu indiquer qu'entre ce « lymphadénome » et la polynucéose une relation de cause à effet devait être établie.

C'est à *Naegeli* et à *Fabian* que revient le mérite d'avoir montré que cette leucocytose polynucéaire représente une réaction biologique liée au processus inflammatoire de la granulomatoze maligne.

Il resterait à expliquer pourquoi l'hyperproduction des éléments granuleux fait défaut dans certains cas de lymphogranulomatose très étendue, alors même que la moelle osseuse est le siège de foyers granulomateux.

D'autres points d'ailleurs ont besoin d'être élucidés. Pourquoi y a-t-il leucopénie dans un cas et leucocytose polynucléaire dans un autre? Pourquoi les cellules éosinophiles se trouvent-elles en grande abondance chez tel malade et pourquoi font-elles complètement défaut chez tel autre sujet?

Voilà autant de questions auxquelles nous ne pouvons répondre. Seule la chute notable des lymphocytes (10 %, 5 %, 3 %, 1 %) s'explique d'une manière satisfaisante par la destruction des follicules lymphatiques et la disparition progressive des cellules lymphatiques sous l'influence du développement des granulomes.

ÉVOLUTION

La lymphogranulomatose affecte en général une marche chronique. La durée moyenne est de deux à trois ans. Mais il existe des *formes aiguës* — apparemment du moins — dont l'évolution cliniquement appréciable n'excède pas trois ou deux mois et même six semaines (cas de Hirschfeld et Isaak, de Luce).

Dans les formes communes la mort survient à la suite des progrès d'une cachexie accompagnée d'anémie. Cette anémie devient rarement très intense. Cela s'observe cependant, chez l'enfant surtout.

La terminaison fatale peut être hâtée par une des complications suivantes : la tuberculose, surtout la tuberculose miliaire aiguë, la dégénérescence amyloïde des viscères, des infections secondaires banales.

La fréquence des infections secondaires est très diversement appréciée suivant que les auteurs ne tiennent compte que des résultats de l'hémoculture et des données de l'autopsie — dans ce cas elles sont peu fréquentes — ou qu'ils considèrent la fièvre et les nécroses comme l'expression d'une surinfection. En admettant cette dernière hypothèse, les infections secondaires seraient de règle.

Quoi qu'il en soit, ces malades peuvent mourir par une complication intercurrente (érysipèle, pneumonie, pleurésie, péricardite, péritonite), mais la terminaison survient plus souvent par les progrès de la cachexie ou par les effets de la compression d'un organe vital.

Les complications *locales*, ganglionnaires sont exceptionnelles. Nous avons cité (*Anatomie macroscopique*) les quelques observations où l'on a noté le ramollissement et la suppuration des tumeurs ganglionnaires (par infection secondaire tuberculeuse ou banale). Quant aux cas de soi-disant *transformation en sarcome* (Yamasaki), nous savons ce qu'il faut en penser. Le lymphogranulome ne se transforme pas en sarcome vrai : l'évolution cliniquement sarcomateuse de certaines tumeurs lymphogranulomateuses (ex. notre cas 1) ne s'accompagne habituellement d'aucune modification dans la structure histologique originelle du granulome.

[Cependant, v. Müllern et Grossmann ont publié récemment (1911) un cas de lymphogranulomatose qui se serait transformé en sarcome fasciculé fuso-cellulaire typique. Albrecht qui a présenté ces coupes au congrès des pathologistes allemands (1912) a fait toutes réserves au sujet de l'interprétation de v. Müllern et Grossmann.]

Formes cliniques. — La lymphogranulomatose peut se présenter en clinique sous des aspects si divers que les formes extrêmes n'ont plus entre elles le moindre trait de ressemblance. Le tableau clinique dépend surtout de la topographie des lésions et du degré de leur extension à l'appareil lymphatique. A côté des formes typiques qui réalisent le syndrome de l'adénie, il en est d'autres où les groupes ganglionnaires accessibles à la palpation restent indemnes, si bien que la granulomatose se traduit uniquement par des signes de compression, évoluant comme une tumeur primitive du médiastin ou simulant un carcinome profond de l'abdomen. Ce qui augmente encore la diversité de ces formes c'est qu'elles peuvent évoluer avec ou sans fièvre et que leur marche est tantôt rapide tantôt extrêmement lente. Aussi peut-on voir la lymphogranulomatose revêtir le masque d'une tuberculose pulmonaire, d'une péritonite, d'une fièvre typhoïde ou d'une granulie.

1° Les formes qui s'accompagnent de *tuméfaction des groupes ganglionnaires superficiels* sont certainement les plus fréquentes.

En général, le processus débute par un groupe ganglionnaire ; puis les ganglions des régions voisines se tuméfient progressivement si bien que la granulomatose devient presque généralisée. Toutefois la géné-

ralisation est rarement complète au point de vue anatomique : il vaut mieux parler de *formes multirégionales*.

Mais la granulomatose peut rester indéfiniment *unirégionale*. Les causes de ce défaut de généralisation nous échappent complètement.

Ces formes *régionales* sont rares, cependant leur existence ne saurait être contestée. Parfois, il s'agit d'une complication intercurrente accidentelle qui amène la mort : la lymphogranulomatose n'a pas eu le temps d'évoluer. Mais il n'en est pas toujours ainsi. Paltauf a publié récemment un cas de lymphogranulomatose limitée à la région cervicale qui avait amené la mort par dégénérescence amyloïde généralisée. Il n'était pas possible de rapporter l'amylose à une autre cause.

Les formes *multirégionales* sont fébriles ou apyrétiques. Habituellement c'est l'apparition de tuméfactions ganglionnaires au cou, dans les aisselles ou les aines qui a attiré l'attention du malade. Aussi est-ce bien souvent le chirurgien qui est consulté en premier lieu ; il pense qu'il s'agit de ganglions tuberculeux, il les extirpe. Au cours de l'opération l'aspect homogène des ganglions hypertrophiés fait parfois naître un doute. On fait pratiquer l'examen histologique qui redresse l'erreur.

Quelque temps après l'intervention chirurgicale, de nouveaux ganglions apparaissent dans la même région ou dans une région voisine. Puis le processus gagne de proche en proche.

Cette extension ne se fait pas suivant une progression régulière, mais, pour ainsi dire, par à coups. L'affection reste stationnaire pendant des semaines et des mois,

puis survient une phase d'acroissement et d'extention rapides. Ainsi le processus peut aboutir par étapes successives à une généralisation presque complète. Les ganglions du cou, des aisselles, des aines, les ganglions fémonaux, même les épitrochléens et les ganglions du creux poplité sont atteints d'hypertrophie. La toux, la dyspnée, la dysphagie, la tachycardie indiquent les progrès des tumeurs ganglionnaires du médiastin. La rate devient appréciable au palper et finit par déborder d'un ou de plusieurs travers de doigts le rebord des fausses côtes.

Des douleurs lombaires et abdominales indiquent l'extension de la granulomatose aux ganglions des régions profondes. Un prurit diffus sujet à des exarcerbations violentes peut augmenter les souffrances de ces malades. Des œdèmes apparaissent aux membres, au thorax, à l'abdomen; un épanchement ascitique, un hydrothorax peuvent survenir à une phase avancée.

La cachexie progresse lentement, le teint devient jaunâtre, la maigreur extrême et les malades peuvent mourir sans qu'une complication intervienne nécessairement pour hâter la fin. Dans d'autres cas la mort survient par asphyxie ou par une des complications que nous avons étudiées.

Toute l'évolution de cette maladie a pu être apyrétique. Souvent elle est accompagnée de fièvre. Cette fièvre, tantôt légère, tantôt très élevée, tantôt rémittente, tantôt irrégulièrement intermittente, peut apparaître dès les premiers symptômes de la maladie ou ne survenir qu'en cours d'évolution.

Lorsqu'elle présente le type de la fièvre récurrente chronique, le contraste est frappant entre les périodes fébriles et les intervalles apyrétiques.

Pendant les phases de fièvre, l'état général du malade est très altéré, il se plaint de céphalalgie, de douleurs lombaires, de sueurs profuses. Les tuméfactions ganglionnaires et surtout la rate augmentent de volume et deviennent sensibles. On a signalé parfois que l'engorgement de groupes ganglionnaires indemnes jusqu'alors coïncidait avec l'apparition d'un accès fébrile ; mais ce fait est loin d'être constant.

Pendant les phases d'apyrexie l'état subjectif et objectif de ces malades s'améliore avec une rapidité qui a frappé tous les observateurs. Les douleurs disparaissent, la rate et même les ganglions diminuent de volume. L'appétit renaît. Le malade se lève.

Dans d'autres cas, ces alternances n'existent pas ; la fièvre est rémittente, irrégulière, modérée avec faibles rémissions par moments, élevée avec grandes oscillations à d'autres périodes.

Les *formes apyrétiques* ont souvent une durée plus longue que les formes fébriles, mais leur marche n'est guère plus régulière.

L'affection procède toujours par à coups. Les tumeurs ganglionnaires restent parfois stationnaires pendant de longs mois. Puis, sans cause appréciable, survient une phase d'aggravation rapide : de nouveaux groupes ganglionnaires, la rate, le foie se tuméfient en l'espace d'une ou de quelques semaines en même temps que l'état général décline. Mais une nouvelle rémission peut se produire. L'apyrexie peut persister jusqu'à la mort. Parfois la fièvre apparaît dans les dernières semaines. La leucocytose polynucléaire est souvent particulièrement accentuée dans les cas apyrétiques.

2° Il est des *formes* de lymphogranulomatose qui res-

tent *limitées aux organes lymphatiques profonds* et d'autres qui ne se propagent qu'à une époque plus ou moins avancée de leur évolution aux groupes ganglionnaires des régions accessibles à la palpation. Parmi ces formes le type médiastinal mérite d'être nettement individualisé. Nous chercherons ensuite à esquisser le tableau de certaines formes larvées qui doivent intéresser le clinicien d'une manière toute particulière en raison des erreurs de diagnostic auxquelles elles donnent lieu.

Forme médiastinale. — Les symptômes de compression des organes médiastinaux sont de constatation banale au cours des lymphogranulomatoses « généralisées », mais ils n'occupent pas le premier plan de la scène clinique. Il n'en est plus de même dans certains cas où le processus reste localisé au médiastin, paraissant prendre son point de départ dans la région thyroïdienne. A vrai dire, il est exceptionnel qu'il s'agisse d'une tumeur granulomateuse rigoureusement solitaire; habituellement, même dans les formes les plus strictement régionales, on voit à l'autopsie, à côté de la tumeur principale, quelques ganglions tuméfiés dans les régions péribronchique et péritrachiale, et même dans les régions sus-claviculaires et axillaires.

Cliniquement ces formes se présentent comme des tumeurs solitaires du médiastin. C'est à peine si l'on trouve quelques petits ganglions dans le creux sus-claviculaire; tout le reste du système lymphatique demeure indemne.

Les symptômes médiastinaux sont bien plus accusés que dans les formes multirégionales (toux, dyspnée, dysphagie, dysphonie, tachycardie, cyanose, œdème en pèlerine, circulation veineuse collatérale).

La percussion met en évidence une vaste zone de matité antérieure qui se continue à droite et à gauche du sternum et peut occuper les régions sous-claviculaires. En bas, elle se confond souvent avec la matité cardiaque. Les épanchements pleuraux sont fréquents.

L'évolution de ces formes médiastinales peut être fébrile ou apyrétique. On observe tantôt de l'hyperleucocytose tantôt de la leucopénie. La rate, le foie, les ganglions superficiels ne s'hypertrophient pas ; parfois, cependant, on voit apparaître, à une période avancée, quelques ganglions cervicaux ou axillaires. Ces maladies n'arrivent pas au stade cachectique, la mort survient habituellement par des accidents d'asphyxie avant que l'état général ne soit profondément altéré. La durée de ces formes varie de six mois à un an ou un an et demi.

Formes larvées. — L'absence de ganglions tuméfiés dans les régions accessibles à la palpation jointe à l'absence de signes de compression caractérise ces formes cliniques.

Formes typhoïdes. — Ces formes s'annoncent par des prodromes assez vagues. Le malade se sent mal en train ; souvent il est un peu fébricitant. Il accuse parfois des douleurs dans l'abdomen. L'état général est assez touché pour que le malade s'alite. Cette période prodromique qui dure de quelques semaines à plusieurs mois peut être interrompue par des phases de rémission.

Puis la fièvre monte progressivement à 39°, 39°5, 39°8. Le malade se plaint de céphalée, de douleurs abdominales. Le ventre est météorisé. Les selles sont normales ou diarrhéiques. La rate est grosse. Dans les jours

suivants la température se maintient aux environs de 39° avec de faibles rémissions; parfois la courbe est franchement continue.

Le météorisme s'accroît ou persiste. La rate augmente de volume et peut devenir appréciable au palper. Le foie déborde parfois le rebord costal; il peut être sensible à la pression. On ne trouve pas de ganglions hypertrophiés accessibles à la vue ou au palper. Le malade tousse un peu; souvent il ne crache pas. A l'examen du thorax on trouve peu de chose: quelques sibilants, parfois des râles sous-crépitaux.

Cet état typhoïde peut durer une ou plusieurs semaines.

Dans un cas de K. Ziegler le malade mourut après huit jours d'observation par insuffisance cardiaque. L'évolution clinique semblait avoir duré neuf semaines en tout.

Dans d'autres cas l'état typhoïde persiste sans modification appréciable pendant plusieurs semaines. Puis, au bout de trois, quatre, cinq semaines, certains symptômes, effacés jusqu'alors, passent au premier plan. Il en était ainsi dans l'observation VI de Fraenkel. Quelques jours avant la mort la toux augmenta notablement; le malade devint dyspnéique et se mit à cracher. On trouvait de la matité d'un sommet et des signes de bronchite diffuse. A partir de ce moment l'auteur songea à la possibilité d'une *tuberculose miliaire aiguë*. Les crachats, peu caractéristiques, ne contenaient pas de bacilles tuberculeux. L'autopsie démontra qu'il s'agissait d'une granulomatose ayant intéressé la muqueuse bronchique, les ganglions du hile du poumon, le foie, les ganglions mésentériques et rétropéritonéaux. Il n'y avait pas trace de tuberculose.

Dans d'autres cas enfin, on pourra voir apparaître, après plusieurs semaines d'un état fébrile typhoïdique, certains symptômes nouveaux qui orienteront le diagnostic dans un sens différent. Ainsi *Luce* fut amené à abandonner le diagnostic de paratyphoïde après quatre semaines d'observation clinique. Comme la malade se plaignait de plus en plus de douleurs hypogastriques, il pratiqua le toucher et trouva une tumeur para-utérine du volume d'une pomme. Il pensa dès lors qu'il s'agissait d'une péritonite tuberculeuse à point de départ salpingien. La laparotomie montra un péritoine normal et une masse considérable qui, partie des ganglions du groupe iliaque, s'était propagée entre les feuillets du ligament large. Les autres ganglions du bassin et de l'abdomen n'étaient pas hypertrophiés.

Forme simulant la tuberculose pulmonaire en voie de généralisation miliaire. — Dans certains cas la fièvre est moins élevée que dans les formes précédentes ; les troubles respiratoires apparaissent d'une manière précoce et dominant le tableau clinique, si bien que la lymphogranulomatose évolue sous le masque d'une tuberculose pulmonaire avec généralisation miliaire. Il en était ainsi dans un cas récemment observé par *Rosenfeld*.

Il s'agissait d'un jeune homme de 18 ans qui entra à l'hôpital en se plaignant d'une toux avec expectoration visqueuse qui persistait depuis deux mois. La température oscillait aux environs de 38°5. On trouvait d'un côté du cou un ganglion du volume d'une noisette, de consistance ferme ; à la percussion, matité d'un sommet et matité interscapulovertébrale. La rate débordait d'un travers de doigt et demi le rebord des fausses côtes. Le foie était également un peu gros.

On était donc en droit de soupçonner une tuberculose pulmonaire compliquée de granulie. Cependant, ni les crachats, ni les selles ne contenaient de bacilles de Koch. A l'ophtalmoscope on ne voyait pas de tubercules de la choroïde. La réaction de v. Pirquet était négative. Plus tard on vit la fièvre tomber à la normale pour remonter après une période apyrétique, affectant très nettement le type de la fièvre récurrente chronique. Le chiffre des globules blancs qui était de 3.000, 2.400, 1.800 pendant les accès fébriles remontait à 6.000, 10.500 pendant les périodes apyrétiques. Ce n'est que tardivement, un mois avant la mort que l'on vit apparaître des tuméfactions ganglionnaires sur les parties latérales du cou. Le malade mourut d'insuffisance cardiaque. A l'autopsie, Rosenfeld constata un lymphogranulomatose ayant intéressé les ganglions médiastinaux et rétropéritonéaux, la rate et le foie. Les autres ganglions (sauf quelques ganglions du cou) n'étaient pas hypertrophiés.

DIAGNOSTIC

Diagnostic positif. — L'extension progressive du processus d'un groupe ganglionnaire à l'autre, une fièvre rémittente ou irrégulièrement intermittente, le prurit et les éruptions cutanées prurigineuses, l'examen du sang, tels sont les éléments fondamentaux qui permettront d'établir le diagnostic de la lymphomatose granulomateuse.

Mais ces signes ne sont ni constants, ni pathognomoniques. Le fait que les tuméfactions ganglionnaires apparaissent non pas simultanément mais *successivement* dans les différentes régions du corps distingue l'évolution de la granulomatose de celle d'une lymphadénomatose subleucémique ou aleucémique, affection généralisée d'emblée à tout l'appareil hématopoïétique.

Mais ce mode d'extension par étapes régionales, on le retrouve dans la lymphosarcomatose de Kundrat et même dans certaines formes de tuberculose ganglionnaire (macropolyadénopathie pseudo-lymphomateuse de Sabrazès). Ces processus débutent également par la tuméfaction d'un *groupe* de ganglions et ils peuvent présenter la même tendance extensive. Il faudra donc recourir à d'autres signes pour les différencier de la maladie de Paltauf-Sternberg.

La progression par étapes régionales peut échapper à nos moyens d'investigations lorsque la granulomatose est limitée aux organes lymphatiques profonds (médias-tin, abdomen). D'ailleurs, il est des cas où l'affection reste indéfiniment localisée aux ganglions d'une seule région. Ces faits sont rares mais incontestables (Paltauf).

Une fièvre élevée constitue un argument en faveur de la lymphogranulomatose, surtout quand elle affecte le type périodique (fièvre récurrente chronique d'Ebstein).

Il faut se garder, toutefois, d'attribuer à cette fièvre une valeur diagnostique absolue. Bien que des courbes de ce genre soient rares au cours d'autres affections on peut les rencontrer dans certains cas de carcinomes abdominaux profonds, de lymphosarcomatose intestinale (Nothnagel) et de lymphadénomatose aleucémique (Grawitz). D'autre part, la fièvre peut manquer pendant des mois et des années; elle n'apparaît souvent que quelques semaines avant la mort. Enfin, la granulomatose peut être apyrétique pendant toute son évolution.

Le prurit n'est pas un symptôme constant au cours de l'affection qui fait l'objet de cette étude et on l'observe, ainsi que les réactions cutanées qui en dépendent, dans les lymphadénomatoses subleucémique et aleucémique.

Quant aux données fournies par l'hématologie, leur variabilité même indique la multiplicité des facteurs biologiques qui interviennent, au cours de la lymphogranulomatose, dans la production des altérations de la composition cellulaire du sang.

Aucune des formules hématologiques que l'on rencontre dans la maladie de Sternberg n'appartient en propre à cette affection. On les retrouve, en particulier, dans

les maladies qui présentent avec la granulomatose la plus grande ressemblance clinique.

Une diminution notable du nombre des lymphocytes quel que soit le chiffre absolu des globules blancs, permet d'éliminer l'hypothèse d'une lymphadénomatose sub-leucémique ou aleucémique. Mais la constatation de cette lymphopénie ne permet d'écarter ni la tuberculose ganglionnaire, ni la lymphosarcomatose.

L'hyperleucocytose avec augmentation de pourcentage des polynucléaires neutrophiles s'observe dans certains cas de tuberculose ganglionnaire surinfectée, mais elle est habituellement peu élevée. Parfois elle atteint 15.000.

Dans la lymphosarcomatose de Kundrat la leucocytose et la lymphopénie peuvent être aussi marquées que dans la lymphogranulomatose.

Voici les formules se rapportant à trois cas de Nae-geli :

G. B. : 11.400, lymphocytes : 6 %.

G. B. : 21.600, lymphocytes : 2 %, polynucléaires neutrophiles : 92 %.

G. B. : 41.500, lymphocytes : 6 %, polynucléaires neutrophiles : 84 %, myélocytes : 4 %.

Il est vrai que ces leucocytoses très accentuées sont rares dans la lymphosarcomatose alors qu'elles sont fréquentes dans la granulomatose.

Une leucopénie plus ou moins forte avec diminution du nombre des lymphocytes peut accompagner une granulomatose aussi bien qu'une lymphosarcomatose ou une tuberculose pseudo-lymphomateuse. Exemples :

Lymphogranulomatose (cas de Weber) C. B. : 3.800, lymphocytes : 4,5 %.

Lymphosarcomatose (cas de Naegeli) C. B. : 4.600, lymphocytes : 16 %.

Tuberculose ganglionnaire (cas de Fabian) C. B. : 3.800, lymphocytes : 5 %.

La *lymphocytose relative* que l'on observe d'une manière passagère dans quelques cas de lymphogranulomatose donne en général des indications trompeuses. Il est logique de songer avant tout à une lymphadénomatose subleucémique (pseudoleucémie de Pinkus). Certains cas de tuberculose ganglionnaire s'accompagnent de même de lymphocytose relative : dans une observation de Grawitz on comptait 50 % de lymphocytes sur un total de 3.000 à 4.000 globules blancs.

Il ne saurait être question d'attribuer à *l'éosinophilie sanguine* une valeur séméiologique absolue pour le diagnostic de la lymphogranulomatose : nous savons que cette réaction s'observe dans un grand nombre d'affections diverses. Cependant, dans le cadre étroit des tumeurs ganglionnaires multiples, on peut lui reconnaître une certaine valeur diagnostique, si elle atteint de fortes proportions. Rappelons qu'il n'est pas très rare d'observer une éosinophilie sanguine de 6-8 % au cours des adénopathies tuberculeuses multiples.



Il n'est pas douteux que les services que l'hématologie peut nous rendre dans l'étude diagnostique des hypertrophies ganglionnaires multirégionales non leucémiques ne peuvent être comparés aux indications décisives qu'elle nous fournit dans les états leucémi-

ques. Aussi faut-il se garder de conclure trop hâtivement.

Un seul examen renseigne souvent d'une manière insuffisante et donne parfois des indications trompeuses. La lymphogranulomatose surtout quand elle est peu étendue, peut évoluer pendant un temps variable sans retentir sur la composition cellulaire du sang et ce n'est que par des examens répétés que l'on pourra surprendre une modification plus ou moins caractéristique de la formule sanguine. Il est vraisemblable que le nombre des granulomatoses avec formule normale diminuera au fur et à mesure que se généralisera la notion de la nécessité de *suivre ces malades par des examens de sang fréquents*. Un premier examen peut aiguiller le diagnostic dans une fausse direction : les numérations ultérieures redresseront souvent cette erreur. Il en est ainsi dans les cas où se produit une augmentation passagère du pourcentage des lymphocytes (observations de Reed, de Longcope, de Hutchinson, de Naegeli, de Nobl, etc.). Dans cette dernière observation, on voit une leucocytose de 23.000 avec une polynucléose neutrophile de 83% succéder à une lymphocytose relative de 58% avec un chiffre total de 7.600 globules blancs.

Par cette pratique, on arrivera dans la plupart des cas — non pas dans tous — à mettre en évidence la formule hématologique la plus typique de la lymphogranulomatose : hyperleucocytose avec diminution des lymphocytes avec ou sans éosinophilie. D'après un relevé de 90 cas nous pouvons évaluer à 50 % la fréquence de cette formule.

Est-il besoin de faire remarquer qu'étant donnée l'absence d'une réaction sanguine pathognomonique, le résultat des examens hématologiques n'acquiert de va-

leur diagnostic qu'à la condition d'être rapproché des signes purement cliniques ?

Voici en résumé ce qui résulte des considérations précédentes : ni l'étude de la température, ni l'examen clinique des tumeurs ganglionnaires, ni les recherches hématologiques, ni l'existence de manifestations prurigineuses ne fournissent les éléments d'un diagnostic clinique certain. Si l'on considère isolément les signes et symptômes cardinaux que nous venons d'énumérer, il faut reconnaître que leur valeur sémiologique est assez médiocre. Mais cette valeur diagnostique s'accroît singulièrement lorsque plusieurs d'entre eux se trouvent réunis.

La constatation d'un processus de tuméfaction ganglionnaire à tendance extensive accompagné de fièvre rémittente ou irrégulièrement intermittente, de prurit, d'hyperleucocytose polynucléaire accentuée et persistante rend très probable le diagnostic de lymphogranulomatose.

Mais on n'a pas toujours à sa disposition un tel faisceau d'arguments.

Un syndrome incomplet permet de poser le diagnostic exact quand on se trouve en présence de quelques signes très accusés. Ainsi une hypertrophie progressive des ganglions et de la rate accompagnée de fièvre élevée (surtout si elle présente le type alternant) doit faire songer à la granulomatose alors même que toute modification du sang fait défaut. S'agit-il d'un syndrome adénosplénique apyrétique mais accompagné de prurit, d'une leucocytose polynucléaire très marquée et persistante, l'hypothèse de maladie de Sternberg est également la plus vraisemblable. Et, de fait, on a pu poser,

dans bien des cas, par les seuls moyens cliniques, un diagnostic dont l'exactitude a été vérifiée par l'examen anatomique.

D'autres observations montrent, au contraire, que l'analyse clinique peut induire en erreur des hématologistes expérimentés. Ainsi Türk cite deux observations dans lesquelles une polynucléose neutrophile précoce avait fait songer à la lymphogranulomatose; or, il s'agissait de lymphosarcomatose.

Souvent le clinicien restera hésitant. L'examen histologique d'un ganglion extirpé lève alors tous les doutes. On ne saurait trop recommander de procéder dans tous les cas à cette exérèse absolument inoffensive. Ce sera le seul moyen de faire progresser les connaissances — si rudimentaires encore — que nous possédons au sujet de la clinique et de l'étiologie de la lymphomatose granulomateuse.

Diagnostic différentiel. — Le problème diagnostique se présente sous des aspects très différents suivant que les ganglions lymphatiques superficiels sont tuméfiés ou non.

Dans le premier cas, l'étude clinique aidée de l'examen hématologique permettra *parfois* de poser un diagnostic correct; par contre, l'erreur sera à peu près fatale lorsqu'on se trouvera en présence de la deuxième éventualité.

1° Les ganglions accessibles à la palpation sont tuméfiés. — Nous avons vu que le processus peut rester localisé à un seul groupe de ganglions ou à une seule région pendant une période de plusieurs mois et même de quelques années. Nous avons vu que la mort pouvait survenir du fait d'une complication directement

liée à la granulomatose, sans que la lésion se soit généralisée (Paltauf).

Qu'il s'agisse de la phase initiale d'une lymphogranulomatose qui se généralisera plus tard ou d'une forme unirégionale, les erreurs auxquelles on est exposé sont les mêmes.

En présence de *tumeurs multiples des ganglions du cou* on devra éliminer tout d'abord les *sarcomes* développés au dépens du tissu conjonctif du ganglion. La difficulté ne sera pas grande car de deux choses l'une : ou le sarcome s'est généralisé et alors on trouve des tumeurs métastatiques dans les organes les plus divers, mais non dans les ganglions, ou la généralisation n'a pas eu lieu et le palper montre que la tumeur ganglionnaire est unique. Le groupe des ganglions circonvoisins est indemne.

Un examen tant soit peu attentif des cavités nasale et pharyngienne permettra toujours d'éviter la confusion avec un *épithéliome du pharynx* ayant envahi secondairement les ganglions du cou.

Le diagnostic d'avec la *lymphosarcomatose* du type Kundrat peut être très malaisé. On se rappellera que dans cette affection les localisations aux muqueuses du tube digestif sont d'une fréquence remarquable ; aussi devra-t-on examiner systématiquement les amygdales et le pharynx. Si les muqueuses sont indemnes et les tumeurs ganglionnaires non ulcérées, le diagnostic est impossible sans examen histologique car, dans les phases du début et dans les formes unirégionales, il ne faut pas compter trouver dans la formule sanguine une indication utile.

Les *lymphomes syphilitiques* dont on ne peut que

soupçonner l'existence grâce à l'anamnèse, aux stigmates et à la réaction de Wassermann, ne seront reconnus d'une manière certaine que grâce au traitement d'épreuve.

Très souvent on a posé le diagnostic de *tuberculose ganglionnaire* lorsque les tuméfactions étaient encore peu volumineuses. Même quand on se trouve en présence de tumeurs considérables, la notion d'antécédents tuberculeux ou la constatation de cicatrices du cou remontant à l'enfance, peuvent faire songer à ces formes de tuberculose non caséifiante que Dietrich, puis Berger et Besanzon ont décrites sous le nom de *lymphomes tuberculeux* et que Cornil appelait *tuberculose hypertrophiante des ganglions*. Dans ces formes particulières, les ganglions hypertrophiés présentent, en effet, les mêmes caractères cliniques que ceux de la granulomatose maligne (accroissement plus ou moins rapide, consistance partout égale, aucune tendance au ramollissement).

L'évolution ultérieure, la marche extensive du processus éveilleront l'attention et permettront de redresser l'erreur. Mais, il arrive très fréquemment que les ganglions hypertrophiés, pris pour des ganglions tuberculeux, soient extirpés dès la phase initiale. C'est alors l'examen histologique et, plus souvent encore, l'apparition post-opératoire de tuméfactions ganglionnaires nouvelles qui mettront sur la voie du diagnostic.

Les mêmes causes d'erreurs se retrouvent lorsque la granulomatose débute par les ganglions de l'aisselle ou, ce qui est beaucoup plus rare, par les ganglions inguinaux et fémoraux (cas I de K. Ziegler).

Le problème se présente tout différemment lorsque la

lymphomatose granulomateuse, suivant sa marche extensive, a envahi progressivement les ganglions du cou, des aisselles, des aines s'accompagnant ou non de tuméfaction de la rate. Elle peut alors être confondue avec la tuberculose ganglionnaire pseudo-lymphadénique (1), la syphilis adéno-splénique, les lymphadénomatoses subleucémique (2) et aleucémique et la lymphosarcomatose.

TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE A LOCALISATIONS MULTIPLES. — Les termes de « pseudo-lymphadénie tuberculeuse », de « pseudoleucémie tuberculeuse » par lesquels on désignait, dans l'ancienne nomenclature, ces formes particulières de tuberculose s'étendant à une grande partie du système ganglionnaire prouvent combien le diagnostic peut être difficile.

Trois variétés anatomiques de la tuberculose ganglionnaire multirégionale peuvent évoluer sous le masque de l'« adénie » : 1° des cas de tuberculose multiganglionnaire *caséuse* ; 2° des formes de tuberculose folliculaire sans tendance à la caséification ; 3° des tuber-

1. Cette forme de tuberculose ganglionnaire à foyers multiples avec ou sans tuberculose de la rate a été décrite sous des noms divers :

Tuberculose ganglionnaire évoluant sous le masque de la pseudoleucémie M. Askanazy (1888) et Weisshaupt (1891) ; tuberculose lymphertrophiante méconnue des ganglions lymphatiques (Sabrazès et Duclion) ; macropolyadénopathie tuberculeuse (Sabrazès) ; lymphadénie tuberculeuse (Courmont, Tixier et Bonnet) [1899] (ganglions et rate). Pseudoleucémie tuberculeuse (Chotimsky, 1907) ; tuberkulöses granulom (Naegeli).

2. Pseudoleucémie vraie de Pinkus ; lymphocythémie aleucémique (Vaquez).

culoses ganglionnaires non folliculaires se traduisant simplement par de l'hyperplasie lymphoïde.

Cliniquement, les formes caséeuses seront reconnues sans difficulté grâce à l'inégalité de la consistance des différentes tumeurs ganglionnaires et à leur évolution vers le ramollissement et l'ouverture à la peau.

Le diagnostic des formes non caséeuses est moins aisé. Ici la consistance des ganglions est partout égale ; elle peut être tout aussi dure que dans la lymphogranulomatose. Les seules différences que l'on peut noter sont le volume généralement moins considérable des ganglions tuberculeux et l'intégrité habituelle des ganglions de l'aine. La rate n'est généralement pas hypertrophiée dans la tuberculose multiganglionnaire pseudo-lymphomateuse, mais une splénomégalie assez considérable peut s'observer dans les cas exceptionnels où une tuberculose de la rate s'associe à celle des ganglions. La fièvre est en général peu élevée sauf en cas de complication viscérale ou de tuberculose miliaire aiguë concomitante.

L'inconstance de ces signes différentiels montre suffisamment que le diagnostic entre la granulomatose et la tuberculose ganglionnaire est souvent impossible par l'examen clinique.

La recherche de stigmates de tuberculose (cicatrices du cou, etc.) l'étude des antécédents du malade (tuberculose ganglionnaire dans l'enfance, pleurésie, etc.) ne sert souvent qu'à orienter le diagnostic dans une fausse voie (cas de Gilbert et Weil par ex.).

Ce n'est que dans des conditions déterminées que l'examen du sang peut rendre des services : une hyperleucocytose très marquée (20.000-30.000 et surtout si

elle dépasse ce chiffre) et persistante sera interprétée en faveur de la lymphogranulomatose. Des polynucléoses assez marquées, (jusqu'à 15.000 et même davantage) accompagnent certaines tuberculoses ganglionnaires surinfectées, mais, ainsi que *Naegeli* le fait remarquer, on observe au cours de la maladie de Paltauf-Sternberg des hyperleucocytoses formidables telles qu'elles sont inconnues dans la tuberculose. Mais la formule sanguine de la tuberculose des ganglions est très variable. Elle peut être normale. Dans les formes « généralisées » la leucopénie avec lymphopénie est très fréquente (*Naegeli*). On peut observer une éosinophilie de 6 % et même 8 %. Enfin, dans les formes peu étendues de la tuberculose ganglionnaire, une lymphocytose relative de 40 à 45 % n'est pas rare.

En somme, la formule sanguine de la tuberculose ganglionnaire est sujette aux mêmes variations que celle de la lymphogranulomatose. L'hématologie fournira rarement des indications diagnostiques utiles.

On a essayé de mettre *la réaction à la tuberculine* au service de ce diagnostic différentiel. A en croire *Pappenheim* (1) cette méthode donnerait des résultats très sûrs puisque cet auteur formule que la réaction à la tuberculine est positive dans les formes présentant des lésions histologiques tuberculeuses et négatives dans les lymphogranulomatoses pures. Malheureusement ce schème ne répond pas à la réalité. Il est exact qu'un grand nombre de malades atteints de lymphomatose granulomateuse pure n'ont présenté aucune réaction à la tuberculine. Ce fait est même assez remarquable car

1. Pappenheim. *Fol. haennat*, 1910, 2^e p.

on sait *combien est faible le nombre des sujets quels qu'ils soient qui ne réagissent pas à la tuberculine*, surtout quand elle est introduite sous la peau. D'autre part, plusieurs auteurs (Reed, Schur, Naegeli, Jacobaeus) rapportent que l'épreuve de la tuberculine s'est montrée négative alors que l'autopsie montra l'existence de lésions tuberculeuses typiques. Le cas de Schur est particulièrement démonstratif à cet égard.

Nous pensons donc que les différentes épreuves à la tuberculine (cuti, ophtalmo-réaction, épreuve par injection hypodermique) ne peuvent guère servir à résoudre le problème du diagnostic entre la tuberculose des ganglions et la lymphogranulomatose. Positive, la réaction n'indique pas forcément la nature tuberculeuse des tuméfactions ganglionnaires, puisque un foyer tuberculeux latent, sans corrélation avec les lésions de l'appareil lymphatique, peut provoquer cette réaction. Négative, elle ne permet pas d'exclure la tuberculose d'une manière absolue.

La difficulté du diagnostic clinique ne nous étonnera pas si nous songeons que, pièces en mains, il demeure souvent impossible (voir *Diagnostic anatomique*). Dans bien des cas la question ne sera élucidée qu'après l'examen histologique d'un ganglion extirpé.

LES LYMPHOMES SYPHILITIQUES MULTIPLES atteignent rarement un volume assez considérable pour simuler les tumeurs de la lymphogranulomatose. De tels cas existent cependant; cela n'est pas douteux. En parcourant les publications on trouve de temps à autre un cas de syphilis ganglionnaire ayant simulé la « leucémie », un état « lymphadénique ou « pseudo-leucémique ».

Récemment *Selenew* (1) parlait encore de « pseudoleucémie syphilitique », expression détestable s'il en fût.

Pas plus que la notion d'antécédents syphilitiques avérés, la réaction de Wassermann ne donne la clef du diagnostic. Elle indique seulement la *possibilité* de la nature syphilitique des lymphomes et elle appelle l'épreuve du traitement pierre de touche sous l'influence duquel les tuméfactions ganglionnaires fondent comme par enchantement.

LES LYMPHADÉNOMATOSES NON LEUCÉMIQUES offrent des difficultés de diagnostic plus ou moins grandes suivant l'état de la formule leuco-lymphocytaire.

Le diagnostic est relativement aisé si l'on trouve la modification qualitative signalée par Pinkus, savoir une lymphocytose relative avec un chiffre de globules blancs normal ou voisin de l'état normal.

Encore ne faut-il pas se hâter de conclure. Le diagnostic de lymphadénomatose subleucémique (pseudoleucémie vraie de Pinkus) ne peut être posé que lorsqu'on se trouve en présence d'une augmentation très nette du pourcentage des lymphocytes (on ne doit pas considérer comme lymphocytose relative un rapport inférieur à 33 %) et lorsque cette modification *persiste ou s'accroît au cours des examens successifs*. Rappelons qu'un seul examen ne permet pas de conclure, puisque, dans certains cas de lymphogranulomatose, on a observé une lymphocytose relative *passagère* qui atteignait et dépassait parfois 50 %.

La difficulté devient considérable dans les cas où la formule ne présente pas de modification appréciable. Ces

1. *Selenew*. *Fol. haennat*, t. XIII, 1^{re} partie, p. 99.

cas de lymphadénomatose aleucémique sans répercussion sur la composition cellulaire du sang sont très rares, mais leur existence est indiscutable. Les arguments cliniques en faveur d'une lymphadénomatose seront : l'atteinte générale et *d'emblée* générale des différentes parties de l'appareil lymphatique, l'évolution apyrétique. La lymphogranulomatose, au contraire, n'intéresse pas simultanément tous les ganglions ; elle s'étend progressivement, par étapes ; son évolution est souvent fébrile.

L'hématologie ne peut tirer d'embarras que lorsqu'il existe une hyperleucocytose marquée et persistante, ce qui élimine l'hypothèse d'une lymphadénomatose.

La difficulté devient à peu près insurmontable quand il s'agit de distinguer cliniquement certaines formes de lymphogranulomatose d'avec la LYMPHOSARCOMATOSE DU TYPE KUNDRAT. Le mode d'extension est le même dans les deux cas. Les deux affections donnent lieu à des formes régionales, plurirégionales et multirégionales. L'adhérence précoce des masses ganglionnaires aux plans sous jacents, l'envahissement des organes voisins plaideront en faveur de la maladie de Kundrat. Mais nous savons que la granulomatose maligne peut présenter, dans certains cas, cette même marche d'apparence sarcomateuse.

Les résultats fournis par l'examen du sang dans la lymphosarcomatose du type Kundrat sont très variables.

Généralement l'équilibre leucocytaire est rompu en faveur des polynucléaires ; le chiffre des globules blancs est normal ou modérément accru. Dans d'autres cas, il n'y a aucune modification.

Une hyperleucocytose très marquée fera pencher le

diagnostic dans le sens de la lymphogranulomatose. Mais les résultats fournis par l'examen du sang sont souvent trop peu caractéristiques pour donner une indication précise et quelquefois même ils peuvent induire en erreur. Rappelons que Türk se décida dans deux cas à poser le diagnostic de lymphogranulomatose en raison d'une polynucléose modérée mais précoce ; or, l'examen histologique des ganglions montra qu'il s'agissait de lymphosarcomatose de Kundrat.

Entre les formes généralisées de la granulomatose et les MYÉLOMATOSES la confusion n'est pas possible. Les myélomatoses ne s'accompagnent guère d'hypertrophie appréciable des ganglions ; en tous cas, elles ne donnent jamais lieu aux énormes tuméfactions ganglionnaires de la granulomatose.

Il existe cependant des formes rares de myélomatose leucémique qui donnent lieu à des engorgements ganglionnaires volumineux. Il en était ainsi dans le cas que *Rehn* a publié sous le titre de « leucémie atypique avec participation exclusive de l'appareil hématopoïétique extramédullaire ».

L'auteur pense qu'il s'agissait d'une myélomatose leucémique à myéloblastes n'ayant intéressé que la rate et les ganglions. K. Ziegler se demande si ce cas ne doit pas être interprété comme une combinaison de lymphogranulomatose et de myélomatose, le premier processus prédominant dans les ganglions, le deuxième dans la rate.

Ziegler fait remarquer que les grandes cellules agranuleuses mononucléées et les formes giganto-cellulaires que *Rehn* considère comme des myéloblastes et des mégakaryocytes pourraient bien être les grosses cellules uninucléées et les cellules géantes du type Sternberg. Pour notre part, nous ne pouvons adop-

ter sans réserves l'interprétation de Ziegler. Le caractère *diffus* des lésions de la rate ne plaide pas en faveur d'une granulomatose.

Quoi qu'il en soit, la leucémie myéloïde (à myéloblastes ou à myélocytes) qui accompagne les cas de ce genre permettra d'orienter le diagnostic. Jamais, en effet, on ne trouve mentionné l'existence de tuméfactions ganglionnaires dans les rares observations de myélomatoses aleucémiques (pseudoleucémie myéloïde de Hirschfeld) publiées à ce jour. Ces derniers faits ne se traduisent cliniquement que par une splénomégalie et simulent la maladie de Banti.

2° Lorsque les ganglions superficiels ne sont pas hypertrophiés, qu'il s'agisse de la forme médiastinale rétropéritonéale ou splénique, la nature de l'affection est presque toujours méconnue.

La forme *médiastinale* qui ne se manifeste cliniquement que par des signes d'emprunt, ne peut guère être distinguée des autres tumeurs du médiastin. Une fièvre élevée, rémittente ou irrégulièrement intermittente, une leucocytose polynucléaire très marquée devront faire soupçonner la lymphogranulomatose. Quelquefois des tuméfactions multiples des ganglions de l'aisselle et du cou apparaissant à une phase avancée de l'évolution, pourront mettre tardivement sur la voie du diagnostic.

La forme *splénique* se traduit cliniquement par une splénomégalie considérable, le plus souvent accompagnée de fièvre. Elle a été confondue avec le paludisme, la fièvre typhoïde, l'endocardite septique, les fièvres récurrentes, la tuberculose miliaire aiguë.

Quant aux *formes larvées*, leur diagnostic présente

des difficultés pour ainsi dire insurmontables. On songe à une typhoïde, à une granulie, à une tuberculose pulmonaire. Le résultat négatif de l'agglutination, la recherche infructueuse du bacille d'Eberth dans le sang et dans les selles, le résultat négatif de l'examen bactérioscopique des crachats effaceroat cette impression clinique, mais le diagnostic restera en suspens.

TRAITEMENT

Nous ne chercherons pas à masquer par de longues dissertations ce qu'a de décevant la thérapeutique de la lymphogranulomatose. Le *traitement chirurgical* n'a jamais donné de résultats durables.

Les nouvelles tuméfactions ganglionnaires qui apparaissent après l'exérèse ne représentent pas une « récédive » au sens habituel du terme. Elles sont souvent situées à distance de la plaie opératoire qui se réunit toujours très rapidement. Il faut y voir la manifestation d'un processus systématisé de l'appareil lymphatique que l'intervention chirurgicale n'a pas empêché d'évoluer. Le *traitement arsenical* compte à son actif quelques rares succès et un nombre considérable d'insuccès éclatants.

Naegeli a obtenu par l'*arsacétine* administrée par la bouche (à la dose de 0 gr. 05, 4 fois par jour) quelques résultats encourageants et même, dans un cas, un succès rapide et complet. [Malheureusement l'examen histologique n'a pas été fait dans ce cas.] On a obtenu

parfois une amélioration passagère par des injections d'*arséniate* ou de *cacodylate de soude*. Le *salvarsan* a produit dans quelques cas une diminution de volume très manifeste des tumeurs ganglionnaires et de la rate. (Wolff). Dans la plupart des cas l'affection n'a pas été influencée par le médicament d'Ehrlich (Wolff, Ziegler, Rosenfeld). L'*hectine* s'est montrée inefficace dans notre observation I.

La RADIOTHÉRAPIE est la seule méthode qui nous permette d'épargner à ces malades l'impression désolante de l'impuissance médicale.

Les rayons n'ont aucune action sur le processus lui-même, mais on obtient, grâce à des irradiations répétées, une amélioration parfois très appréciable de l'état objectif et subjectif. A vrai dire, l'amélioration n'est qu'*apparente* : les tumeurs ganglionnaires, la splénomégalie rétrocedent plus ou moins complètement, mais la cachexie et l'anémie évoluent fatalement. L'amélioration apparente est d'ailleurs *passagère* : les malades ont besoin de rester constamment sous l'influence des rayons. De même que chez les leucémiques, les tuméfactions réapparaissent quand on interrompt par trop longtemps la Röntgenthérapie. D'ailleurs, toutes les formes de lymphogranulomatose ne réagissent pas de la même façon aux rayons X. Les tumeurs ganglionnaires demi-molles, à croissance rapide (lymphogranulomes à prédominance cellulaire) fondent en général assez facilement. Les tumeurs ganglionnaires dures, à évolution lente (lymphogr. à prédominance fibreuse) sont habituellement à peine influencées.

La radiothérapie permet donc, *dans certaines formes*, de soulager considérablement les malades et de retarder l'issue fatale.

La *haute fréquence* calme — dans une certaine mesure — le prurit de la lymphogranulomatose.

OBSERVATIONS

Nous remercions vivement notre maître, M. le professeur Gaucher, d'avoir bien voulu nous confier le soin de suivre ces malades et de nous avoir engagé à faire de ces observations le sujet du présent travail.

Observation I

Fiche n° 19.675 de la Polyclinique de M. le professeur Gaucher.

M^{me} Pauline M..., journalière, âgée de 30 ans, entre à l'hôpital Saint-Louis, salle Henri IV, le 12 sept. 1910 en raison d'une lésion prurigineuse de la peau accompagnant l'évolution de tumeurs ganglionnaires de la région cervicale.

Les antécédents personnels de la malade sont peu chargés : on ne trouve qu'une crise douloureuse à l'âge de 20 ans, qualifiée de colique néphrétique par le médecin.

La recherche des antécédents héréditaires ne révèle rien qui puisse être de quelque secours pour éclairer l'étiologie de la maladie qui amène la patiente dans le service. Mère morte d'accident. Père bien portant ; frères et sœurs également ; leurs enfants sont également en bonne santé. Seuls, le grand-père et un oncle étaient atteints de tuberculose (abcès froids).

Maladie actuelle. — L'anamnèse révèle l'apparition successive et le mode d'évolution ultérieur de trois ordres de symptômes : lésions prurigineuses de la peau, tuméfactions ganglionnaires et enfin mélanodermie énumérés dans l'ordre chronologique.

Les *démangeaisons* ont constitué le premier symptôme de la maladie. Le prurit généralisé dure depuis dix-huit mois. Mais, il y a quatre ans déjà, la patiente éprouvait par moments, des démangeaisons vives aux paumes et à la plante des pieds. Progressivement elles devinrent plus fréquentes, s'étendant d'abord aux jambes et aux cuisses (il y a deux ans), enfin à presque toute la surface du corps. Le prurit a cependant constamment prédominé aux mains et aux pieds, il est peu intense à la chute des reins, nul au front ; depuis six mois il siège également au cuir chevelu.

Il est continu avec exacerbations à certains moments de la journée, tantôt sans cause appréciable, tantôt dans la période digestive, la malade est prise de véritables crises prurigineuses d'une grande intensité. Une demie-heure ou trois quarts d'heure après les repas, elle éprouve des démangeaisons généralisées vives, bientôt atroces. Elle ne peut rester assise, se frotte violemment avec un linge ou bien encore contre tout objet qui se trouve à sa portée. Ces crises prurigineuses durent quelques minutes. Vers la fin la malade perd souvent connaissance, elle tombe souvent lourdement. Le visage est alors pâle, le pouls fréquent et petit. Elle revient à elle quelques secondes après. Après la crise, les démangeaisons persistent, beaucoup plus faibles.

Ces accès de prurit ont été surtout intenses il y a cinq mois, pendant une durée de six semaines. La patiente, à ce moment là, était obligée de garder le lit ; la fréquence des sensations prurigineuses est telle qu'il en résulte parfois une insomnie complète.

Depuis trois mois, prurit moins atroce mais plus continu.

La présence de *tuméfactions ganglionnaires* n'a été remarquée par la malade qu'il y a un an environ ; les premières ont apparu à la partie droite du cou, puis dans l'aisselle droite.

Au dire de la patiente, ces tuméfactions ont grossi assez rapidement pendant le premier mois de leur début apparent, très lentement, au contraire, pendant les onze mois qui suivirent. Elles ont toujours été rigoureusement indolores, ne se sont jamais abcédées ; la peau n'a jamais rougi à leur niveau.

Interrogée au sujet de sa *mélanodermie*, la malade répond qu'en effet elle a remarqué que son teint brunit considérablement à la face et sur tout le corps. Son teint était autrefois très clair. Le mari de la patiente revoyant sa femme en août dernier, après une absence d'un mois, la trouve très brunie.

Actuellement, elle n'accuse aucun autre trouble. Mais, à partir de février 1910, elle présentait une céphalée tenace, calmée depuis quatre semaines. Jamais de vomissement. Selles normales, seulement en avril 1910 diarrhée pendant quinze jours. L'état général est assez bon en ce moment-ci pour permettre à la malade de mener une vie à peu près normale, moins active cependant qu'avant sa maladie. Mais sa santé a dû s'améliorer car il y a deux ou trois mois, elle était très faible, pouvant à peine marcher, sujette à des incidents lipothymiques fréquents, presque quotidiens.

Examen somatique. — La malade présente des tuméfactions ganglionnaires volumineuses au cou et dans les deux aisselles ; les ganglions de l'aîne, un peu hypertrophiés et durs ne sont pas perceptibles à la vue.

Le cou est déformé par la présence de paquets ganglionnaires qui occupent les parties latérales et la nuque.

C'est la chaîne latérale droite qui est le siège de la tuméfaction la plus volumineuse ; là on trouve, outre une chaîne de

ganglions gros comme des noix, une masse dont le grand axe, long de 8 à 9 centimètres est parallèle au muscle sterno-mastoïdien et dont le petit diamètre mesure 3 cm. 1/2. Cette masse est constituée par 3 ganglions : l'un du volume d'un œuf de poule, deux autres du volume de grosses noix. Ces 3 glandes sont nettement isolables les unes des autres. Dans la région parotidienne font saillie deux ganglions ayant respectivement 1 cm. 1/2 et 2 cm 1/2 de grand diamètre. *A gauche*, les tuméfactions sont moins nombreuses et plus petites ; toutefois, dans la région sous-angulo-maxillaire on voit une masse ganglionnaire allongée parallèlement au bord inférieur du maxillaire ; elle a 5 centimètres de grand axe.

Dans la *nuque* l'examen révèle des deux côtés des chapelets de ganglions du volume de noisettes.

L'*aisselle droite* est soulevée par un gros paquet formé par 5 ganglions ; le plus volumineux d'entre eux mesure 7 centimètres de long. L'*aisselle gauche* contient de nombreux ganglions du volume de petites noix.

La région *sous-claviculaire droite* est le siège de 2 ganglions durs, très superficiels, gros comme des noisettes.

Ces engorgements ganglionnaires du cou, des régions sous-claviculaires et axillaires sont rigoureusement indolores. Les tumeurs sont nettement isolées les unes des autres, non entourées d'œdème. Leur *consistance* est uniformément dure. Les ganglions hypertrophiés sont libres de toute adhérence aux plans profonds et la peau glisse à leur surface. Ils ne présentent aucune tendance au ramollissement. Les téguments qui recouvrent les tuméfactions offrent un aspect normal.

L'*examen du tégument cutané* montre : 1° de nombreuses papules de prurigo disséminées sur toute la surface du corps, prédominant aux jambes, aux cuisses, aux mains et aux avant-bras.

Chaque nodule présente un centre pâle, une périphérie rougeâtre entourée d'une auréole pigmentaire brune. Beaucoup de ces papules sont excoriées;

2° Une *mélanodermie diffuse* d'un brun jaunâtre à la face, au cou et aux mains, d'un brun bronzé à l'abdomen.

A la *face* la pigmentation prédomine au front, aux tempes.

Dans la région sous-claviculaire gauche on note une pigmentation jaune brunâtre aréolaire circonscrivant des aires hypopigmentées d'où un aspect de leucomélanodermie.

Les mamelons ont toujours été très pigmentés et n'ont pas bruni depuis le début de la maladie.

Les mains ont nettement bruni sur leurs deux faces. Les lésions de grattage sont pigmentées au maximum. Il est à remarquer que la malade avait la peau très blanche avant le début de son affection. Elle n'a, jusqu'à ce jour, subi aucun traitement arsenical.

Pas de taches pigmentaires à l'examen de la muqueuse buccale. Pas d'autres symptômes d'addisonnisme.

L'exploration des différents appareils ne révèle pas de trouble notable dans leur fonctionnement.

Les digestions sont lentes, accompagnées de bouffées de chaleur; c'est pendant la période digestive que les crises de prurit sont surtout fréquentes.

Appareil respiratoire. — L'examen du poumon ne montre rien d'anormal. Pas de signes de tuberculose même incipiente.

L'auscultation de la région interscapulo-vertébrale fait entendre un souffle expiratoire bronchique traduisant la présence de ganglions médiastinaux augmentés de volume.

Le cœur est normal. Le pouls bat 86. La tension est de 16 centimètres au sphygmomanomètre de Potain.

La rate est perceptible à la percussion sur une étendue d'un travers de doigt.

Le foie a une hauteur de 9 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

L'état général est assez bien conservé; la malade se fatigue un peu plus facilement en marchant. Son poids est actuellement de 49 kilogrammes. Il était de 52 kilogrammes il y a un mois, de 53 kilogrammes il y a un an. Pas de fièvre, 37°3 (rectale).

La menstruation est troublée : depuis trois mois la durée des périodes est raccourcie (3 jours au lieu de 8).

Les urines en quantité normale (1 litre 1/2) ne contiennent ni sucre, ni albumine. Réaction de Gmelin positive. Diazo. : 0.

L'examen du sang donna, le 15 septembre 1910, le résultat suivant :

R : 4.000.000	Polynucléaires neutrophiles . . .	87 %
B : 16.000	— éosinophiles . . .	1,5 %
	Mononucléaires moyens et grands .	5,5 %
	Lymphocytes	6 %
	Myélocytes	Néant
	Hématies nucléées	Néant

30 sept. 1910. — Les tuméfactions ganglionnaires de la partie gauche du cou ont nettement augmenté. La malade se plaint de vives démangeaisons empêchant tout sommeil. Les ganglions de l'aîne ne grossissent pas. L'état de la rate est resté le même.

Examen du sang :

R : 3.900.000	Polynucléaires neutrophiles . . .	86,3 %
B : 24.000	— éosinophiles . . .	4 %
	Mononucléaires moyens et grands .	3,3 %
	Lymphocytes	3,6 %
	Formes de passage entre myélocytes polynucléaires	1,6 %
	Myélocytes	1 %
	Hématies nucléées	Néant

20 octobre 1910. — Les paquets ganglionnaires du cou et des aisselles se sont un peu développés. De nouvelles tuméfactions, jusqu'à ce jour non perceptibles, ont apparu au cou, à

gauche, et dans les deux régions axillaires. La rate n'a pas augmenté de volume.

La malade dit avoir eu, il y a cinq jours, deux crises douloureuses abdominales. La douleur apparut brusquement dans la région sus-ombilicale, des deux côtés de la ligne médiane, dura un quart d'heure environ.

15 novembre. — La malade se plaint d'accès de toux quinteuse survenant plusieurs fois par jour, souvent suivis de vomissements alimentaires. Elle est prise, en notre présence, d'un accès de toux spasmodique qui a tous les caractères de la toux coqueluchoïde des tumeurs du médiastin.

Le 5 novembre. — La patiente a eu une crise de palpitations douloureuses ; elle a perdu connaissance. Traitement : Injections de cacodylate de soude.

30 décembre 1910. — Les tuméfactions ganglionnaires du cou ont subi une augmentation de volume notable ; à droite on trouve une masse du volume d'une grosse orange. Les ganglions de l'aine ne se modifient pas. Rate non modifiée. La malade est toujours apyrétique.

Examen du sang : R. : 3.700.000.

B. : 42.000.

Réaction de Wassermann : négative.

10 février 1911. — Les masses du cou et des aisselles ont encore grossi. La percussion montre toujours la rate perceptible sur l'étendue d'un travers de doigt seulement. On commence une série d'injections d'hectine de 0 gr. 10.

Examen du sang :

R : 3.700.000	Polynucléaires neutrophiles . . .	87,5 %
B : 70.000	— éosinophiles . . .	2 %
	Mononucléaires moyens et grands .	5 %
	Lymphocytes	5,5 %
	Myélocytes	Néant

Une cuti-réaction faite avec de la tuberculine de l'Institut Pasteur est nettement négative.

30 avril 1911. — Les paquets ganglionnaires du cou atteignent maintenant les dimensions d'une tête de fœtus à droite, un peu moins volumineux à gauche. La malade se plaint de douleurs névralgiques de la face et de la nuque. Une tumeur grosse comme le poing fait saillie au-dessus de la clavicule droite. Un lacis veineux sous-cutané de la face antérieure du thorax indique la progression de la compression veineuse intrathoracique.

La voix est voilée depuis cinq jours. Surdité bilatérale.

Examen hématimétrique : R. : 3.600.000.

B. : 70.000.

L'équilibre leucocytaire est le même que le 10 février.

Injection sous-cutanée de tuberculine. Résultat négatif.

15 juin 1911. — L'état de la malade s'est encore aggravé. Aux névralgies faciales, aux douleurs auriculaires se joignent maintenant des troubles de la déglutition : seuls les aliments liquides et demi-liquides peuvent être avalés.

Amaigrissement considérable.

10 juillet 1911. — Depuis quelques jours la patiente a de la fièvre tous les soirs (38°2-38°6). Les ganglions du cou (parties latérales et nuque) ont subi une poussée rapide ; la tête est horriblement déformée par l'accroissement considérable d'un paquet ganglionnaire préauriculaire gauche. Névralgies faciales vives.

Nouvelle épreuve à la tuberculine par voie sous-cutanée. R. : O.

15 août 1911. — Sur l'étendue d'une paume environ, la peau susjacente au paquet ganglionnaire préauriculaire gauche a rougi. Il en résulte un vaste placard rouge vermillon, à bords nets, sinueux ; la surface est luisante, comme vernissée. La con-

sistance de ce placard est molle au centre ; les bords, au contraire, sont infiltrés et durs. On arrive à faire glisser, dans une certaine mesure, la peau ainsi altérée sur la tumeur ganglionnaire sous-jacente. Ce placard est indolent à la pression. T. 38° le matin, 38°6-38°8 le soir.

20 août 1911. — Trois plaques cutanées rouges et infiltrées ont apparu l'une, grosse comme une pièce de 2 francs, siège à la partie gauche de la nuque, la deuxième, allongée dans le sens transversal (8 cm. sur 2 cm. environ), occupe la peau de la région sous-hyoïdienne droite.

La troisième ayant à peu près les dimensions de la première est placée sous la clavicule droite.

Ces placards sont rouges, à leur niveau on trouve une infiltration assez molle du derme. Des bords nets les séparent de la peau saine environnante.

Le vaste placard préauriculaire gauche signalé le 15 août, qui a apparu du 8-10 août s'est étendu à la joue et à la région angulo-maxillaire. Il fait actuellement corps avec la tumeur ganglionnaire sous-jacente sur laquelle on ne peut plus le mobiliser. Toujours rouge et luisant à la périphérie, il commence à s'ulcérer au centre.

La température oscille entre 38°2 et 38°8.

30 août 1911. — La région préauriculaire et la joue gauche sont occupées par la tumeur ulcérée qui s'est accrue sensiblement en l'espace de dix jours. L'ulcération s'étend maintenant à toute la surface du placard cutané dont les bords surélevés, infiltrés adhèrent à la tumeur ganglionnaire. Un liquide puriforme et sanguinolent s'écoule de l'ulcération. Névralgies faciales empêchant tout sommeil, température, 38°5-39°.

Des accès de dyspnée, de toux coqueluchoïde se joignent aux troubles dysphagiques.

27 septembre 1911. — La malade meurt par asphyxie.

Au cours de la maladie, trois interventions chirurgicales ont été pratiquées sur la demande de la patiente, dans le but de palier à des névralgies rebelles qui relevaient de compressions nerveuses.

Un ganglion susclaviculaire droit fut extirpé le 15 novembre 1910 (pièce a).

Un ganglion axillaire droit le 10 janvier 1911 (pièce b).

Un ganglion préauriculaire gauche, faisant partie de la masse tumorale qui avait ulcéré la peau, fut enlevé le 30 août 1911 (pièce c).

Pièce a. — (Ganglion du volume d'une noisette, très dur, coupe blanche, homogène). Structure typique du lymphogranulome. Capsule et cloisons épaissies. Réseau fibreux à mailles inégales contenant des cellules d'aspect divers, disposées sans ordre, sans connexions les unes avec les autres. On trouve, par ordre de fréquence : des lymphocytes, des plasmazellen en très grand nombre, à tel point qu'elles prédominent dans certains champs, des fibroblastes, de grosses cellules uninucléées d'aspect endothélial, des cellules géantes à noyau multilobé et des éléments multinucléés à type plasmodial. Ces 3 derniers types cellulaires présentent parfois des figures karyokinétiques. Un certain nombre d'éosinophiles à noyau uni et bilobé. Vaisseaux peu nombreux, à endothélium gonflé ; paroi tantôt mince, tantôt épaissie.

Pas de bactéries colorables dans les coupes (bleu polychr., Gram, Ziehl).

Cultures sans résultat. Greffe d'un morceau de ganglion sous la peau de la cuisse d'un cobaye ; mort après cinq jours sans lésions appréciables. Ensemencements du sang du cobaye sans résultat. Deux autres cobayes, un rat et un lapin, inoculés (les premiers par la voie sous-cutanée, les 2 derniers par voie péritonéale) avec une émulsion de ganglion (trituré au mortier) ont survécu. Sacrifiés trois mois après : pas de lésions.

Pièce b. — Dans l'ensemble, même aspect que pièce *a*, mais lymphocytes et plasmazellen beaucoup moins nombreux. Au contraire, éosinophiles, grandes cellules endothéliiformes et cellules géantes du type Sternberg en nombre beaucoup plus considérable. Fibrose toujours accentuée. Recherches bactérioscopiques, cultures et inoculation à 4 cobayes sans résultat.

Pièce c. — (Tumeur ayant ulcéré la peau). Aspect des coupes histologiques en tous points comparable à celui des préparations des pièces *a* et *b*. Dans toutes les coupes de cette pièce *c* on trouve l'image caractéristique du lymphogranulome, rien qui puisse être interprété comme un sarcome fasciculé ou comme une lympho-sarcomatose du type Kundrat.

Pas de b. acido-résistants, pas de formes granuleuses de Frankel-Much dans les coupes. Une partie du ganglion (du volume d'une grosse noisette) est solubilisée dans l'antiformine, dans le culot de centrifugation, étalé sur lames et coloré par le gram renforcé (procédé de Much tel que cet auteur l'a indiqué in *Zeitsch. f. Hyg.* 1910) et par le Ziehl on ne trouve ni acido-résistants ni formes granuleuses gram-positives malgré une recherche patiente. Culture et inoculation à 2 cobayes sans résultat.

Observation II

Cette observation a été recueillie avec la collaboration de MM. les Drs Lévy-Frankel, ancien chef de clinique de la Faculté et Ehrmann, chef du service de radiothérapie de la Clinique.

Fiche n° 23593 de la Policlinique de M. le professeur Gaucher.

M^{me} M..., concierge, âgée de 40 ans, a été adressée à notre collègue et ami, le Dr Lévy-Frankel, par un médecin de la ville. La malade se présente à nous pour la première fois le 15.I.1912.

Elle a des deux côtés du cou, dans les aisselles et dans les aines des tumeurs ganglionnaires ; c'est un prurit rebelle qui l'amène à la consultation dermatologique.

Le père de la patiente, emphysémateux de vieille date, est mort asystolique à 48 ans ; sa mère est bien portante. 4 frères et sœurs en bonne santé. M^{me} M... avait une santé parfaite jusqu'il y a deux ans et demi. C'est à cette époque (juillet 1909) qu'elle remarque, du côté droit du cou, plusieurs ganglions du volume d'une noix. Un médecin de la ville lui ordonne des gouttes de Fowler. Mais les tuméfactions du cou augmentent de volume, assez rapidement à certaines périodes. Les ganglions de l'aisselle gauche puis ceux du cou (côté gauche) sont successivement envahis. Il y a six mois des tuméfactions ganglionnaires ont apparu aux aines. Depuis juillet 1911, la malade se plaint d'un prurit intense avec exacerbations qui s'est montré rebelle à toute médication ; elle accuse des sueurs abondantes. Elle a maigri un peu.

État actuel (15. I. 1912). — État général semble assez bien conservé. La patiente est encore assez grasse. Facies un peu brun ; le teint aurait été plus clair autrefois. Les mains, les pieds, le ventre sont également d'un jaune-brunâtre. Le corps est couvert de lésions de grattage très pigmentées. Au cou, masses bosselées bilatérales du volume de gros poings. Dans les deux aisselles, tuméfactions ganglionnaires, plus nombreuses et plus volumineuses à gauche (8 gangl. de la grosseur de noix et de noisettes). Aux deux aines, hypertrophies ganglionnaires des dimensions du poing. Ces masses sont formées par plusieurs tumeurs agglomérées, d'une consistance partout égale demi-molle. La plupart d'entre elles sont isolées les unes des autres. La peau glisse à leur niveau et elles sont mobiles sur les plans profonds. La rate, assez dure, déborde de 4 travers de doigts. Le foie déborde d'un travers de doigt à 3 centimètres en dehors de la ligne mame-

lonnaire ; sur cette ligne, hauteur : 10 centimètres, température : 37° 3.

22.I.1912. — R : 5.200.000	Polyn. neutrophiles. 81 %
B. : 22.000	— éosinophiles. 0,5 %
Hb. : 90 %	Mononucléaires . . . 9,5 %
	Lymphocytes . . . 9 %

En raison de cette formule et de l'évolution clinique nous pensons qu'il s'agit vraisemblablement de lymphogranulomatose. On décide de soumettre la malade à un essai de radiothérapie ; elle est confiée, à cet effet, au Dr Ehrmann, chef du service de radiothérapie de la Clinique.

24. I. 1912. — Traitement de la rég. sous-maxill. dr. 2 H. 1/2 F₃.

31. I. 1912. — Après une réaction assez vive, diminution de volume de la région traitée.

14. II. — Diminution très marquée des tuméfactions du cou (à droite) ; mais une tuméfaction gangl. préauric. a apparu du même côté. Trait. masse axillaire gauche 3 H. F₂.

21. II. 1912. — R. : 4.800.000. B. : 40.000 polyn. 82 %.

5. III. 1912. — Diminution de volume de tous les points traités. Par contre, gangl. préauricul. droit en voie d'accroissement. Œdème des deux membres inférieurs.

Le prurit a presque disparu.

21.III.1912. — R. : 3.900.000	Polyn. neutrophiles. 82,5 %
B. : 90.000	— éosinophiles. 0,5 %
Hb. : 70 %	Mononucl. moyens
	et grands . . . 9 %
	Lymphocytes . . . 8 %
	Myélocytes . . . Néant.
	Hématies nucléaires Néant.

22. III. 1912. — Réaction à la tuberculine (inj. sous-cut.): négative.

25. III. 1912. — Trois petits ganglions de la masse axillaire droite (non encore irradiée) sont extirpés par M. Cotillon, interne du Dr Rochard. Ces ganglions sont réunis entre eux et au paquet sous-jacent par de la périadénite. L'examen histologique nous montre qu'il s'agit d'une lymphogranulomatose typique.

Capsule et cloisons très épaisses. Dans les mailles irrégulières d'un tissu conjonctif adulte se trouvent, juxtaposées sans ordre, des cellules de dimensions et d'aspect divers : lymphocytes, grandes cellules libres à gros noyau clair, arrondi ou ovale, cellules géantes riches en protoplasma, à noyau bourgeonnant, multilobé, rappelant les mégakaryocytes, fibroblastes, enfin et surtout des polynucléaires qui dominent nettement toutes les parties de la préparation. Peu de plasmazellen, très peu d'éosinophiles, presque pas de mastzellen. Dans presque toute l'étendue de la coupe, le tissu conjonctif a subi la dégénérescence hyaline. Deux des ganglions présentent une structure surtout cellulaire et des foyers de nécrose dans différentes parties. Dans le troisième, le tissu fibreux prédomine. Dans toutes les coupes les vaisseaux sont atteints d'endartérite. Un grand nombre des artères sont entourées d'une zone de sclérose très dense ; leur musculieuse est considérablement hypertrophiée. Des frottis et des préparations par impression nous ont permis d'étudier de plus près la structure des différents types cellulaires (voir Analyse histologique).

La recherche des bactéries dans les coupes est restée négative (bleu d'Unna, Ziehl, Gram).

Pas de granules de Fraenkel-Much dans le culot de centrifugation de la solution antiforminique d'une pièce de la grosseur d'une noisette. Pas de bâtonnets acido-résistants par le même procédé.

Lesensemencements sur différents milieux n'ont rien donné.

Essais d'inoculation et de greffe. Un cobaye reçoit sous la peau de la cuisse 1 centimètre cube d'une émulsion de ganglion (trituré dans de l'eau stérilisée). Il survit. Sacrifié quatre mois plus tard, il ne présente aucune lésion. Un autre cobaye est inoculé dans le péritoine; il survit. Sacrifié au bout de cinq mois; pas de lésions. Un morceau de ganglion est greffé sous la peau de la cuisse d'un cobaye; il meurt au sixième jour sans présenter d'altérations macroscopiquement appréciables. Son foie, sa rate n'offrent pas de lésions histologiques notables. Des tubes de cultureensemencés avec ces matériaux sont restés stériles. Un dernier cobaye inoculé sous la peau avec de l'émulsion de ganglion lymphogranulomateux n'a été sacrifié que neuf mois après; pas de lésions.

18. IV. 1912. — Légère diminution spontanée de la tuméfaction cervicale droite Poussée à gauche. Diminution spontanée considérable des œdèmes des membres inférieurs. On décide d'augmenter les doses de rayons. Les deux régions cervicales dr. et g. et la région préauric. droite reçoivent 4 H. F₁.

25. IV. 1912. — La tumeur cervicale droite continue à régresser; celle de gauche diminue également.

29. IV. 1912. — Diminution *très notable* des 2 régions traitées le 18. IV. La rate déborde de 3 travers de doigt le rebord des fausses côtes. On applique sur la rate: en avant 5 H. F₁ en arrière 2 H. F₁. Tumeurs inguinales: 4 H. F₂ chacune.

4. V. 1912. — R.: 3.600.000. B.: 30.000. Hb.: 70% polyn. neutro. 82 %. Réaction de Wassermann: négative (hémolyse totale).

6. V. 1912. — Dimin. considérable des régions traitées le 18. IV. On applique 4 H. F₂ sur chacune des régions inguinales.

20. V. 1912. — 3 H. F₂ sur la rate (face ant.) 3 H. F₂ sur la partie postérieure de la rate.

3. VI. 1912. — Diminution *très notable* de la rate qui ne dépasse plus les fausses côtes que de 1 travers de doigt.

13. VI. 1912. — La rate reçoit 3 H. F₃ sur la partie antérieure, 3 H. F₃ sur la partie latérale.

1. VIII. 1912. — R.: 3.400.000. B.: 21.000. Hb.: 70 %. Actuellement on ne trouve presque plus de tuméfactions ganglionnaires dans les aines. La rate déborde de 1 travers de doigt. Dans l'aisselle gauche, 2 ganglions assez volumineux. Les ganglions du cou ont un volume variant de noix à noisette.

7. VII. 1912. — Les ganglions sous-maxill. dr. et g., sous-mentonnier et préauric. dr. sont en voie d'accroissement. La rate (parties ant. et latérale) reçoit 3 H. F₂.

7. VIII. 1912. — N'est pas venue à la radiothérapie depuis un mois. 3 H. F₂ sur les ganglions sous-maxillaires gauches.

31. VIII. 1912. — Aggravation manifeste de l'état de la malade depuis deux mois, n'a pu se faire traiter régulièrement. Les ganglions cervicaux ont de nouveau les dimensions de petites mandarines. La patiente a maigri; elle se plaint de sueurs abondantes et d'un prurit intolérable.

R.: 4.400.000. B.: 60.000. Hb.: 60 % polyn. neutro. 83 % lymphocytes 7 %.

15. IX. 1912. — Prurit, surtout la nuit. La rate déborde les fausses côtes de deux petits travers de doigt. Ganglions axillaires gros comme de petites noisettes, plus nombreux à gauche.

Ganglions inguinaux du volume de noisettes à droite; à g. plus petits. Gangl. cerv. g. assez gros, sous-maxill. g. en décroissance.

17. IX. 1912. — Région cervicale sup. g. 4H F 5/10.

21. IX. 1912. — Les ganglions cervicaux récemment irradiés ont diminué de volume, mais des tuméfactions ganglionnaires ont apparu dans le voisinage. La rate n'a pas changé; elle reçoit 4 H. F₁ sur ses parties antérieure et latérale.

2. X. 1912. — La tumeur gangl. sous-maxill. g. a disparu. La rate a diminué (1 travers de doigt). On applique 3H F_1 sur ses faces ant. et lat.

8. X. 1912. — La rate dépasse toujours les fausses côtes de deux petits travers de doigt.

11. X. 1912. — Les ganglions inguinaux étant en voie d'accroissement, on applique 5 H. F_1 sur chacun des plis inguinaux.

25. XI. 1912. — Se plaint de prurit généralisé. Un ganglion préauriculaire gauche a notablement grossi. La rate déborde de deux travers de doigt, 4 H. F_1 sur le gangl. préauric. g. 3 H. F_2 sur la rate.

13. I. 1913. — La rate, plus petite que jamais, atteint juste le rebord costal dans le décubitus dorsal. Foie normal. Quelques ganglions sous-maxill. ont tendance à augmenter, surtout à gauche. La malade a froid toute la journée même au coin du feu. Pas de fièvre. Depuis six semaines, la malade a eu 5 ou 6 crises de douleurs lombaires très violentes ; elles surviennent tantôt au milieu du repas, tantôt la nuit, durent deux heures puis la douleur disparaît complètement.

25. I. 1913. — Se plaint de prurit. Haute fréquence.

27. I. 1913. — On applique 4 H. F_2 sur la rate.

7. IV. 1913. — Revient très amaigrie et affaiblie. A eu de nouvelles crises douloureuses dans les reins et entre les épaules.

6. V. 1913. — On applique 4 H. F_1 sur la rate.

15. V. 1913. — Bien que les tuméfactions des ganglions et de la rate aient rétrocedé d'une manière considérable sous l'influence des rayons, l'état général de la malade s'est profondément altéré depuis six mois. Elle est amaigrie ; son teint est cachectique. Elle se plaint d'une grande faiblesse, de sueurs abondantes surtout la nuit, d'éblouissements, de prurit, d'insomnie. La menstruation a presque disparu depuis six mois. Depuis quinze jours, crises douloureuses quotidiennes dans la nuque et

dans la tête. La douleur survient brusquement « comme un coup de massue », dure deux heures env. (sensation d'étau et battements), puis elle cesse brusquement.

Les ganglions du cou ont le volume de noisettes ou de petites noix. Dans les aisselles plusieurs gangl. gros comme des noisettes. Les gangl. sus et sous-claviculaires ont disparu. Dans les aines 5 à 6 tumeurs du volume de noix.

La malade remarque des changements de volume des différents ganglions d'une semaine à l'autre. Leur consistance est beaucoup plus *dure* qu'au début du traitement par les rayons X. La peau est couverte de papules de prurigo excoriées ; traînées et nappes d'hyperchromie surtout aux jambes, aux bras, au ventre, partout où la malade se gratte. Muqueuses très pâles. Œdème mou des membres inférieurs remontant jusqu'à la racine de la cuisse. Jamais de fièvre depuis le début de la maladie. R. : 2.720.000 B. : 28.000 Hb. : 40 % polyn. neutro. : 84 % éosino. : 0,50 %, lymphocytes 7,50 % mononucl. gr. et moy. 8 %.

CONCLUSIONS

La lymphogranulomatose est un type histopathologique bien caractérisé ; elle doit être nettement séparée des autres lésions systématisées de l'appareil lymphatique (lymphadénomatose, lymphosarcomatose).

Il s'agit indiscutablement d'une lésion inflammatoire.

Certaines formes de granulomatose présentent une allure sarcomateuse. Même à la table d'autopsie, on peut avoir l'impression que l'on est en présence d'un sarcome avec métastases ; mais ce n'est là qu'une apparence.

Entre les formes dites sarcoïdes et les formes non infiltrantes de la lymphomatose granulomateuse il n'y a que des différences de degré et non pas une différence essentielle.

Les formes de lymphogranulomatose qui paraissent évoluer à la manière d'un sarcome présentent, à quelques exceptions près, le même aspect histologique que les formes communes, non infiltrantes. Elles n'ont donc aucun caractère *morphologique* de malignité.

On peut parler de la malignité de la lymphomatose granulomateuse si l'on entend indiquer par là la gravité constante de son pronostic. Mais il n'est pas établi,

comme le voudrait Pappenheim, que les formes « sarcoïdes » présentent les caractères biologiques de malignité que l'on s'accorde communément à attribuer aux néoplasies vraies. Pour expliquer la multiplicité des foyers granulomateux et leur présence dans des organes étrangers à l'appareil hématopoïétique de l'adulte, on peut invoquer, d'une part, l'ubiquité du tissu péri-vasculaire qui représente à l'état potentiel du tissu hématopoïétique, et d'autre part, la dissémination d'un agent d'irritation doué d'une nocivité élective à l'égard du tissu sanguiformateur préformé ou latent.

Nous considérons que les variétés « sarcoïdes » sont, comme les variétés non infiltrantes, des pseudo-tumeurs purement inflammatoires.

La lymphogranulomatose ne s'associe jamais à une lymphadénomatose (leucémique ou aleucémique) ; par contre, elle peut se combiner à une myélomatose leucémique et, très exceptionnellement, à une lymphosarcomatose du type Kundrat.

∴

Il n'est pas impossible qu'il existe un type tuberculeux de la lymphogranulomatose, mais la démonstration n'en a pas été faite. Il nous paraît plus vraisemblable d'expliquer la coexistence fréquente de follicules tuberculeux et de lymphogranulomes par une prédisposition marquée à la tuberculisation secondaire.

Il serait tout au moins prématuré de considérer les faits de granulomatose pure comme la manifestation d'un virus tuberculeux modifié ou atténué.

La présence, dans un grand nombre de lymphogranulomatoses pures, de granules isolés ou de bactéries

d'aspect granuleux semblables — au point de vue morphologique et tinctorial du moins — aux formes granuleuses du bacille tuberculeux constitue le moins fragile des arguments invoqués en faveur de la nature paratuberculeuse de l'affection. Cependant, cet argument n'est pas de nature à forcer la conviction.

Il existe un grand nombre de cas de lymphomatose granulomateuse qui n'ont aucun rapport, direct ou indirect, avec l'infection tuberculeuse telle que nos moyens d'investigations actuels nous permettent de la caractériser.

La présence de granules de Fraenkel-Much dans le culot de centrifugation de la solution antiforminique d'organes lymphogranulomateux n'est pas constante. Le résultat peut être négatif alors même que la recherche a été faite avec toute la minutie et toute la patience nécessaires.

La démonstration du rôle étiologique de ces éléments reste à faire.

C'est à tort que la syphilis a été considérée comme un facteur étiologique de lymphomatose granulomateuse.

Nos observations infirment l'assertion de Caan (de Heidelberg) qui estime que la réaction de Wassermann est positive dans la « maladie de Hodgkin » en dehors de toute infection syphilitique.

*
* *

La lymphogranulomatose est le substratum anatomique le plus fréquent du syndrome que nos classiques qualifient d'*adénie* (= maladie de Hodgkin = pseudo-

leucémie des auteurs allemands). Comparés à la granulomatose, les *lymphadénomatoses subleucémique* (= pseudoleucémie vraie de Pinkus = lymphocythémie aleucémique de Vaquez) et *aleucémique* sont des raretés. La lymphogranulomatose est également plus fréquente que la *lymphosarcomatose de Kundrat* qui représente le troisième type anatomique de l'ancienne adénie.

*
* *

Entre ces trois types morbides, la ressemblance clinique peut être telle que le diagnostic est impossible sans le secours de l'examen histologique d'un ganglion.

Entre les manifestations cutanées de la lymphogranulomatose et celles des lymphocytomatoses, il existe un certain parallélisme.

Dans la lymphomatose granulomateuse on observe, aussi bien que dans les lymphadénomatoses leucémique, subleucémique et aleucémique, deux ordres d'altérations de la peau : d'une part, des lésions non caractéristiques au point de vue histologique (dermatoses prurigineuses) et d'autre part des lésions histologiquement spécifiques (nodules et tumeurs).

Au cours de la lymphogranulomatose, le prurit et les réactions cutanées concomitantes s'observent fréquemment alors que les tumeurs et nodules (lymphogranulomes de la peau) sont très rares.

Il n'existe pas de formule sanguine pathognomonique de la lymphogranulomatose, mais il en est une qui est remarquablement fréquente : l'hyperleucocytose polynucléaire avec abaissement du pourcentage des lymphocytes, avec ou sans éosinophilie. Cette polynu-

cléose est liée au processus inflammatoire de la lympho-granulomatose elle-même et non à des infections secondaires.

Cette formule sanguine, rapprochée des signes cliniques, a permis dans bien des cas de poser un diagnostic exact.

*
* *

La radiothérapie devra être essayée dans tous les cas.

Vu, et approuvé,
le Président de thèse,

GAUCHER

Vu, le Doyen
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,
le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

NOTE. — Nous n'avons retenu que les publications qui se rapportent *certainement* à la lymphomatose granulomateuse. Cette liste ne comprend donc aucun ouvrage antérieur à 1898.

* Ouvrages avec planches histologiques.

- ALLEN (W.). — Hodgkins Disease. Canad. Pract. and Review, 1903, anal. Fol. haemat. 1, 1904, p. 179
- ANDERSON. — Discussion on lymphadenoma. Brit. med. Journ., 1909, Vol. 1, p. 1302.
- ANDREWES. — Lymphadenoma in its relation to Tuberculosis. Transact. of the Path. Soc. of London, 1902, Vol. 53, p. 305.
- ARNDT. — Zur Kenntniss d. lenk. u. alenk. Lymphadenose der Haut. Dermat. Zeitschr., 1911, T. 18.
- ASCHOFF. — Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 7. Tagung. Berlin, 1904, p. 129.
- BEITZKE. — Demonstration von Präparaten eines multiplen megakaryocytischen Granuloms. Verhandl. d. deutsch. Path. Gesellsch. Leipzig, 1909, 13. Tagung, p. 224.
- BENDA. — Zur Histologie der pseudoleukämischen Geschwülste. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. Berlin, 1904, 7. Tagung.
- BENJAMIN (Erich). — Zur differentialdiagnose pseudoleukämieartiger Krankheitsbilder im Kindesalter. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk, 1910, T. 6, p. 531.
- BESANÇON et CLERC. — Lymphadénome métatypique du médiastin antérieur. Bull. soc. anat., juin 1899.

- BESANÇON et GRIFFON. — Lymphadénome ganglionnaire métastatique. Soc. anat. de Paris, juin 1899.
- BESANÇON et LABBÉ. — Essai sur l'anatomie pathologique et pathogénie du lymphadénome ganglionnaire. Congrès de méd. de Lille, 1899.
- Traité d'hématologie, 1904, p. 667.
- BEUMELBURG (K.). — Zur Actiologie der Hodgkinschen Krankheit. Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose, T. 23, fasc. 2.
- BEWLEY AND SCOTT. — A case of lymphadenoma associated with recurrent fever. Dublin journ. of med. sc., 1903, Vol. 115, p. 1.
- BLOCH (Br.). — Erythema toxicum bullosum und Hodgkinsche Krankheit (Sternbergsche chronische entzündliche Form der Pseudoleukämie). Arch. f. Dermat. u. Syph., 1907, t. 87, p. 237.
- BLUMBERG. — Ueber die Lymphogranulomatosis. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., T. 24, p. 516.
- BRAMWELL. — Differential diagnosis of Glandular swellings in the neck, axillae and groins. Clinical studies. Edinburgh, 1908, Vol. 6, p. 246.
- Hodgkins disease, etc. *ibid.*, 1909, Vol. 7, p. 131.
- Supposed Hodgkins disease, etc., *ibid.*, 1910, Vol. 8, p. 354.
- BROOKS. — A case of Hodgkins Disease terminating with Leucocytosis. Medic. Record, 1898, p. 874.
- An atypical case of Hodgkins Disease. Transact. of New-York Path. Soc., april 1904.
- A case simulating Hodgkins Disease. Transact. of the New-York. Path. Soc., 1904.
- BRUNSGAARD (E.). — Bidrag till de leukämiske og pseudoleukämiske hudaffektioners Klinik og histiogenese. Norsk Magazin for Laeg, 1907, Anat. Fol. haemat, 1909, 7, p. 169.
- BUTLIN. — Discussion on lymphadenoma in its relation to tuberculosis. Transact. of the Path. Soc. of London, 1902, p. 297.
- CANN. — Über Komplementablenkung bei Hodgkinscher Krankheit. Münch. med. Wochenschr., 1910, p. 1002.

- CALLUM (Mc M.-G.). — On the pathol. anatomy of lymphosarcoma and its status with relation to Hodgkins disease. Bull. of Johns Hopk. Hosp., 1907.
- CHIARI. — Verhandl. der deutsch. path. Gesellsch. 7. Tägung, Berlin, 1904, p. 128.
- CHIARI (O.-M.). — Über einen Fall von Hodgkinscher Krankheit unter dem Bilde eines Lymphosarkoms. Centralbl. f. path. Anat., 1911, T. 22, p. 8.
- CIGNOZZI. — Il morbo di Hodgkin e la tubercolosi a forma neoplastica della ghiandole linfatiche. La Riforma medica, 1906, p. 875.
- CLARKE. — A case of acute Lymphadenoma. Journ. of Path. and Bact., 1909, vol. 13, p. 92.
- CLARKE (M.-J.). — A case of lymphadenoma treated by x-rays. Brit. med. Journ., 1907, Vol. 1, p. 1137.
- Discussion on lymphadenoma. Brit. med. Journ., 1901, vol. 2, p. 701.
- COLLY. — Hodgkins disease a type of sarcoma. New-York, Med. Journ., 1907, Vol. 578.
- Mixed toxins in Hodgkins disease. Journ. of the Americ. med. assoc., 1908, p. 65.
- Further evidence in support of the theory that Hodgkins disease is a type of sarcoma. Surgery, Gynæc. and Obstétr., 1908, Vol. 6, p. 649.
- COURMONT, TIXIER et BONNET. — De la lymphadénie tuberculeuse. Journ. de Phys. et de Path. génér., 1899, p. 826.
- CROWDER. — Generalized tuberculous lymphadenitis with the clinical and anatomical picture of pseudoleucemia; the study of a case. New-York, med. Journ., 1900, p. 443.
- DALTA (S.-N.). — Notes on a case of general lymphadenoma (Hodgkin's disease), Ind. med. Gaz. 1904. (anal. Fol. haemat. 1905, BT. 2, p. 296.)
- DELBRET (P.). — Production expérimentale d'un lymphadénome ganglionnaire généralisé chez un chien. Compt. rend. de l'Acad. des sciences. Paris, 1895, T. 120, p. 1373.
- Des hypertrophies ganglionnaires généralisées, origine infectieuse du lymphadénome malin, etc. Semaine médicale, 1895.

- DICKINSON and FENTON. — Further report upon a case of lymphadenoma with growths in the skin. Transact. of the path. Soc. of London, 1902, Vol. 35, p. 102.
- DIETRICH. — Uber granulomartiges Sarkom der Lymphdrüsen. Deutsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 27.
- Ein Fall von postleukacmischer Lymphogranulomatosis. Fol. hæm., 1912, 1^{re} partie.
- DOMINICI (H.) et RIBADEAU-DUMAS. — Révision du lymphosarcome, Compt. rend. soc. Biol., Vol. 64, d. 37 et Vol. 65, p. 208.
- DUBREUILH. — Prurigo lymphadénique. Ann. de dermat et syph. 1905, p. 665.
- EDSALL. — Hodgkins disease with a milky non fatty pleural effusion. New-York, medic. Journ. 1905, Vol. 62, p. 838.
- EINHORN. — Notes on a few cases of Hodgkins disease and lymphatic Leukaemia. Medical Record, Juli 1902.
- ELLERMANN. — V., Et Tilfælde af malignant Granulom. Ugeskrift for Læger. 1910. Anal. Zentralbl. f. allg. Path. 1910, T. 21, p. 1032.
- ELY. — Hodgkins disease, report of a case. Philadelph. med. Journ. 1902, p. 546.
- EWING. — Clinic. path. of the blood, 1904, p. 254.
- FABIAN (E.). — Uber den Blutbefund bei Lymphogranulomatosis (Paltauf-Sternberg) nebst Bemerkungen über die Blutveränderungen bei der Lymphosarkomatosis und der Lymphdrüsentuberkulose. Wien. klin. Wochenschr. 1910, n° 43.
- Zur Kenntnis des malignen Granuloms. Arch. f. klin. Chir, 1909, T. 91.
- Uber lymphatische und myeloische Chloroleukæmie. Zieglers Beitr. 1908, n° 43, p. 172.
- Die Lymphogranulomatosis (Paltauf-Sternberg), Sammelreferat, Centralbl. f. allg. Path. 1911, T. 22, p. 145.
- FADYEAN (Mc.). — Five cases of Hodgkins disease in the Lower Animals. Journ. of Compar. Path. and Ther. 1903, Vol. 16. Anal. Fol. hæm. 1904, T. 1, p. 179.
- FALKENHEIM. — Pseudoleukæmie und Tuberkulose. Zeitschr. f. klin. Med. 1904, T. 55, p. 130.

- FERRARI (U.) COMINOTTI. — Zur Kenntniss der eigenartigen, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Tuberkulose (*Tuberculosis pseudoleucaemica*). Wien. klin. Rundschau 1900, p. 1035.
- FRAENKEL (E.). — Über die sogenannte Pseudoleukämie. Verh. d. deutsch. path. gesell., 1912, p. 5.
- und Much, Bemerkungen zur Ätiologie der Hodgkinschen Krankheit und der Leukaemia lymphatica. Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 685.
- Über Hodgkinsche Krankheit... insb. deren Ätiologie. Zeitschr. f. Hyg., 1910, p. 159.
- GALLOWAY (J.). — The Diagnosis of chronic enlargement of lymphatic glands. Clin. Journ., 1906, vol. 27, p. 353.
- GIBBONS OPHULS. — The relation of Hodgkins disease to lymphosarcoma. Amer. Journ. of the med. sc. 1906, vol. 132, p. 692.
- GILBERT et WEIL. — De la tuberculisation secondaire des ganglions néoplasiques. Arch. de méd. expér., 1900, T. 12, p. 257.
- GOLDSCHMIDT. — Über einen Fall von Pseudoleukämie mit intermittierendem Fieber und gleichzeitiger Glykosurie. Münch. med. Wochenschr., 1901, p. 1569.
- GRAETZ. — Zur Kenntniss von Sternbergs sog. « eigenartiger Tuberkulose des lymphatischen Apparates ». Beitr. zur Klinik der Tuberkulose, 1910, T. 15, p. 255.
- GRAWITZ (E.). — Krankheiten der sog. Blutdrüsen. Handb. d. prakt. Med. von Ebstein und Schwalbe, 1905. Bd. 1, 2. Aufl.
- Klinische Pathologie des Blutes. 3. Aufl. Leipzig., 1906.
- GROSZ, SIEGFRIED. — Über eine bisher nicht beschriebene Hauterkrankung (*Lymphogranulomatosis cutis*). Zieglers Beitr., 1906, T. 39.
- GULLAND. — Lymphadenoma. Encyclopaedia Medica, 1901, T. 7, p. 198.
- GUTIG. — Über die Beziehungen der Hypoleukocytose zum Knochenmark. Berlin. klin. Wochenschr., 1905, n° 34.
- HAUSHALTER et RICHON. — Deux cas de lymphadénie dans l'enfance. Arch. de méd. des enf., T. 7, n° 7.

- HECHT. — Hodgkinsche Krankheit (Granuloma malignum). Ges. d. Ärzte in Bochum. Hanal. Deutsche med. Wochenschr. 1909, p. 2302.
- Über Lymphogranulome. Arch. f. Dermat., 1909, T. 98, p. 107.
- HELLY (K.). — Die hæmatopoetischen Organe in ihren Beziehungen zur Pathologie des Blutes. Handb. v. Nothnagel. Wien., 1906.
- HERTZ (R.)*. — A propos de la granulomatose maligne. Arch. de méd. exp., 1912, T. 24, p. 756.
- HESS (L.). — Über Blutbefunde bei Lymphdrüsenerkrankungen, Wien. klin. Wochenschr., 1907, S. 1352.
- HEUCK. — Über lymphogranulomatosis cutis nodularis bei ausgebreiteter lupuserkrankung. Arch. f. Derm. n. Syph., 1912, T. 113, p. 417.
- HIPPEL (B.). — Zur Kenntnis des malignen Granuloms des lymphatischen Apparates. Münch. med. Wochenschr., 1910, p. 384.
- HIRSCHFELD. — Über Pseudoleukämie und ähnliche Krankheitszustände. Berl. klin. Wochenschr., 1908, p. 2227.
- Fortschritte auf dem Geb. der Blutkrankheiten. Die Deutsche Klinik 1909, Ergänzungsbd. 12, p. 326.
- Demonstration eines Falles eigenartiger Lymphogranulomatose. Verh. d. deutsch. path. gesell., 1912, p. 75.
- HIRSCHFELD. — Begriff der Pseudoleukämie in ihrer Beziehung zur Leukämie. Berl. hæmatol. Gesellsch. 1009, 19. Jan. Fol. haemat. 1909, T. 7, p. 273.
- Fränkel-Muchsche Bazillen bei Granulom und akuter Leukämie. Berl. hæmatol. Gesellsch. 1910, 7. Juni. Fol. haemat. 1910, T. 10, p. 67.
- und Isaak, Über Hodgkinsche Krankheit mit akutem Verlauf. Med. Klinik 1907, p. 1580.
- HITSCHMANN UND STROSS. — Zur Kenntnis der Tuberkulose des lymphatischen Apparates, Deutsche med. Wochenschr. 1903, n° 21, p. 364.
- HOFBAUER. — Zur Frage u. der Genese des akuten Milztumors Wien. med. Woch. 1905, n° 2.

- HOFMANN. — Uber myelomatöse Leukæmie und Hodgkinsche Krankheit. Arch. f. klin. Chir. 1906. T. 79, p. 389.
- HUTCHINSON. — Hodgkins disease in some disorders of the blood and bloodforming organs in early life. Lancet 1904, vol. 1, p. 1404.
- HUTTIG. — Pseudoleukæmie und lymphatische Tuberkulose. Inaug.-Diss. München 1902.
- JACOBÆUS. — Ein Fall von Lymphdrüsentuberkulose unter dem Bilde der Pseudoleukæmie verlaufend und ihre Behandlung mit Röntgenstrahlen. Zeitschr. f. klin. Med. 1907, T. 73.
- JANOBSTHAL. — Muench. med. Wochenschr., 1910, p. 1035.
- JAQUET. — Ein Fall von metastasierenden Amyloidtumoren (Lymphosarkom). Virchows Arch. 1909, Bd. 185.
- JORDAN. — Pseudoleukæmie. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1903, p. 438.
- IWANOW. — Uber die sog. Hodgkinsche Krankheit. Allg. Wien. med. Zeitg. 1907, n° 18, p. 199.
- KANTER. — Uber das Vorkommen von eosinophilen Zellen im malignem Lymphom und bei einigen anderen Lymphdrüsenerkrankungen. Zentralbl. für allg. Path. 1907, T. 7, p. 299.
- KAUFMANN. — Spezielle pathologische Anatomie. Berlin 1909, 5. Aufl., p. 158.
- KIDD and TURNBULL. — A contrib. to the histogenesis of Hodgkins disease : a study of two cases. Arch. of the Path. Inst. of the London Hosp. 1908, vol. 2, p. 130.
- KIRCHNER (E.). — Uber Sternbergs eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukæmie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Inaug.-Diss. Würzburg, 1908.
- KLING. — Zeitschr. f. Immunitäts forschung, T. 7, p. 55.
- KLOSTER (Robert and H. P. Lie). — Om Pseudoleukaemi. Med. Revue 1906, p. 137. anal. Fol. haemat. 1906, T. 3, p. 451.
- KOERMOCZI. — Uber Granuloma malignum kryptogeneticum. Ver. d. Spezialärzte zu Budapest, 10. Juli 1909. anal. Fol. haemat. 1910, T. 10, p. 139.

- KOSLOWSKY. — Contr. à l'étude du granulome malin de Benda R. Wratsch, 1912, n° 11.
- KRAUS. — Ein Fall von Lymphomatose. Med. Klinik 1905, n° 52.
- KREIBICH. — Über Hautveränderungen bei Pseudoleukämie und Leukosarkomatose. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1908, T. 89, p. 43.
- Über Lupus pernio (Lymphogranuloma pernio). Ibid. Bd. 102, S. 241.
- KROKIEWICZ. — Zwei Fälle von Hodgkinscher Krankheit. Gazeta lekarska 1904, n° 2 u. 3 anal. Fol. haemat. 1904, T. 1, p. 427.
- LABBÉ et JACOBSON. — Note sur un cas d'adénie. Revue de médecine 1898, T. 18, p. 653.
- LEHNDORFF. — Zur Kenntnis der Granulomatosis textus lymphatici (sub forma pseudoleukaemica, Typus Paltauf-Sternberg). Lehrb. f. Kinderheilk. 1908, T. 67.
- Das Chlorom. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1910, T. 6, p. 221.
- LICHTENSTEIN (Adolf). — Pseudoleukämie und Tuberkulose. Virchows Arch. 1910, T. 202, p. 222.
- Pseudoleukaemie och Tuberkulos. Med. Hygiea 1910, Vol. 72, n° 5.
- LINCOLN. — Hodgkin's disease with eosinophilia, etc. Boston med. and surg. Journ. 1908, p. 677.
- LONGCOPE. — W. F., Hodgkin's disease, in Osler and Mc. Craes System of Medicine 1909, Vol. 6, p. 475.
- A study of cases of Hodgkin's disease and lymphosarcoma. Proceed. of the New-York Path. Soc. New Series 1908, Vol. 8.
- Notes on experimental inoculations of monkeys with glands from cases of Hodgkin's disease. Bull. Ayer Clin. Lab. Pennsylv. Hosp. 1907, n° 4, p. 18.
- On the pathol. histology of Hodgkin's disease. Bull. of the Ayer Clin. Lab. of the Pennsylv. Hosp., oct. 1903, p. 54. Anal. Fol. haemat. 1904, T. 1, p. 436.
- A study of the distribution of the eosinophilic leucocytes in a fatal case of Hodgkin's disease with general eosinophilia. Bull. of the Ayer Clin. Lab. 1906, Vol. 3, p. 86.

- LOEWENBACH. — Beitrag zur Histologie der gummoesen Lym-
phome. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1899, T. 48, p. 71.
- LUCE. — Med. Klinik 1911, p. 850.
- MAC CALLUM. — On the path. anat. of multiple lymphosarcoma, etc.
Transact. of. assoc amer. phys. 1907, V. 22, p. 350.
- MARESCH. — Uber ein plasmozellulæres Lymphogranulom. Ver-
handl. d. deutschen path. Gesellsch. 1899, T. 13, p. 257.
- MAYER (H.). — Uber multiple maligne Lymphomatose. Inaug.-
Diss. München 1903.
- MEYER. — Frankfurter Zeitsch. f. Path., T. 8, p. 343.
- MEYER (O. u. K.). — Zur Actiologie des malignen Granuloms
Berl. Klin. Wochenschr. 1912, n° 1463.
- MICHEL. — Pseudoleucemia plasmacellulare. Congrès ital. de
méd. interne, Padoue 1903.
- MORITZ (O. E.). — Malignes Granulom (Sternbergs Krankheit)
und Pseudoleukæmie. Russky Wratsch 1909, n° 28.
(Anal. Fol. haemat. 1910, T. 10, p. 135.)
- MUIR (Robert). — On Lymphocythaemia, Lymphadenoma and
allied diseases. Glasgow Med. Journ. 1905, sept. p. 161.
- MULLERN, v. u. GROSSMANN. — Beiträge z. Kenntniss der Pri-
märerkrankungen der hæmatopoetischen Organe. Zie-
glers Beitr. T. 52, p. 276.
- MUSSER. — Notes on the fever of Hodgkin's disease, Recurrent
fever; Ebsteins disease. Transact. of the Assoc. of
Americ. Physic 1901, p. 638.
- NÆGELI. — Uber die Behandlung (Heilung?) pseudoleukæmis-
cher Drüsenaffektionen mit Arsazetin. Therap. Monatsh.
1910, p. 57.
- Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1912.
- NESS and TEACHER. — A case of Hodgkin's disease. Glasgow
Med. Journ. 1909, p. 179.
- NOBL. — Lymphogranuloma papulosum disseminatum. Arch. f.
Derm. u. Syph. T. 110, p. 486.
- NOWAK (R.). — Beitrag zur Pseudoleukæmiefrage. Berl. klin.
Wochenschr. 1905, p. 704.
- OSLER. — Hodgkin's disease. In Peppers principles and practice
of medicine 1909.

- PALTAUF. — Erg. d. attg. Path. Lubarsch-Ostertag. 1897.
- Die lymphatischen Erkrankungen und Neubildungen der Haut. Handbuch der Hautkrankheiten von Mracek 1909, T. 4, p. 681.
 - Lokales Lymphogranulom mit Amyloidose. Verh. d. deutsch. path. Gesell. 1912, p. 59.
- PAPPENHEIM. — Über die Deutung und Bedeutung einkerniger Leucocytenformen in entzündlichen Zellanhäufungen mit besonderer Rücksicht auf die lokale Eosinophilie. Fol. haemat. 1909, T. 8, I.
- Fol. haemat., 1906-1913. Prolegomena.
- PEACOCK (S.). — Two cases of Hodgkin's disease. Lancet, 1904.
- Hodgkin's disease occurring in Twins. Dublin. Journ. of Med. Sc., 120, 1905. p. 85. Anal. Fol. haemat., 1905, T. 2, p. 704.
- PEPPER (O.-H.-P.). — Report of a case of Hodgkins disease with general Eosinophilia. Bull. of the Ayer Clin. Lab. of the Pennsylv. Hosp., 1907, n° 4, p. 22.
- PICK. — Muench. med. Wochenschr. 1911, p. 1266.
- PINKUS. — Pseudoleukämie. Spez. Path. u. Ther. de Nothnagel, 1911, T. 8.
- PROESCHER und WHITE. — Über das Vorkommen von Spirochæten bei pseudoleukämischer Lymphdrüsenhyperplasie. Amer. Med. Assoc., 1907, Vol. 42. Anal. Münch. med. Wochenschr., 1907, p. 1868.
- REED (D.-M.). — On the pathalog. changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis. John Hopkin's Hosp. Rep., 1902.
- REHN. — Atypische Leukämie mit ausschließlicher Beteiligung des extramedullären hæmatopoëtischen Systems. Zieglers Beitr., 1908, T. 44.
- RENNERT. — Über die durch Tuberkulose bedingten pseudoleukämischen Erkrankungen und ihre Behandlung mit Neutuberkulin. Deutsche med. Wochenschr., 1905, p. 907.
- RIBBERT. — Geschwulstlehre. Bonn, 1904.
- RIEUX. — Revue générale sur la pseudoleucémie. Arch. mal. vaiss. et sang, 1912.

- ROLLESTON. — Pruritus in lymphadenoma. Brit. med. Journ., 25 sept. 1909.
- Lymphadenoma and allied diseases. Clinic. Journ., 1896, n° 9, p. 7.
- RONZONI. — La pseudoleucemia nelle sue manifestazioni cliniche. Autoriassunti, fasc. 7, n° 8. (Anal. Fol. haemat. 1909, T. 7, p. 153.)
- ROSENFELD. — Berl. Klin. Wochenschr., 1911, p. 2196.
- ROTH. — The influence of X-rays in the treatment of leukaemia and Hodgkins disease. Journ. of the Amer. med. Ass., 1906, p. 1262.
- LA ROY. — Les lymphomatoses systématisées. Ann. Soc. méd. de Gand, 1909, p. 209.
- Étude anatomo-pathologique et clinique de la tuberculose à masque pseudo-leucémique. Arch. internat. de chir., 1907, T. 3, p. 602.
- RUBINO. — Uber Pseudoleukämie und Tuberkulose. Il Policlinico, Juli 1909. Anal. Münch. Wochenschr., 1909 p. 2346.
- RUFFIN (S.). — Hodgkins Disease. A study of a case with relapsing fever. Amer. Journ. of Med. Sc., 1906, p. 589.
- RUHEMANN. — Ein Fall von maligner entzündlicher Drüsenhyperplasie mit fast ausschließlicher Beteiligung der Hals- und Brustregion. Mediz. Klinik., 1906, p. 893.
- SAILER. — The relation of the Tubercle bacillus to Pseudoleukaemia (Sternbergs disease). Philad. med. Journ., 1902, n° 9, p. 615.
- SBISA. — Tuberculosi dell'apparato linfatico a forma leucemica e pseudo-leucemica. Il Morgagni 1907, p. 48.
- SCHAEEL (V.). — Maligne Granulomatose. Ugeskrift for Læger. 1910, n° 23. Anal. Zentralbl. f. allg. Path. 1910, T. 21, p. 1033.
- SCHMIDT. — Hodgkinsche Krankheit (malignes Granulom) unter dem Bilde des Lymphosarkoms des Mediastinums. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte 1910, n° 28.
- SCHOTTELIUS (E.). — Ein malignes Granulom der mediastinalen Drüsen. Virchows Arch. 1909, T. 185, p. 226.

- SCHRIDDE. — Die blutbereitenden Organe (Hodgkinsches Granulom). Aschoff, Spez.-path. Anatomie 1909.
- SCHROETTER (L.). — V., Ein seltener Fall von Tuberculose. Wiener klin. Wochenschr. 1905, p. 1111.
- SCHUR. — Zur Symptomatologie der unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Lymphdrüsentuberkulose, Wiener klin. Wochenschr. 1903, p. 123.
- « Eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie auftretende Tuberkulose » des lymphatischen Apparates. Wiener med. Wochenschr. 1905, p. 2270.
- SENATOR. — Über Pseudoleukämie (Hodgkinsche und Bantische Krankheit). Die Deutsche Klinik 1903, T. 3, p. 373.
- SHAW. — A contribution to the fever in Lymphadenoma, etc. Edinburgh med. Journ. 1901, Vol. 22, p. 501.
- SHERMANN and GAYLORD. — Study of a case of Hodgkins disease. Arch. of pediatr. 1905, Vol. 22, p. 21.
- SHOEMAKER. — A case of Hodgkins disease. New-York med. Journ. 1904, Vol. 80, p. 913.
- SIMMONDS. — Muench. med. Wochenschr. 1911, p. 1266.
- SIMONS. — On Hodgkin's disease. Journ. of Med. Research. 1903, Vol. 9, p. 378.
- STEINHAUS. — Über eine eigenartige Form von Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Wien. klin. Wochenschr. 1903, p. 348.
- STERNBERG*. — Über eine eigenartige, unter dem Bilde Der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Zeitschr. f. Heilk. 1898, T. 19, p. 21.
- Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates; normale und pathologische Morphologie des Blutes. Wien 1905.
- Universelle Primärerkrankungen des lymphatischen Apparates. Centralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1899, T. 1, p. 641.
- Verh. d. deutsch. path. Gesell. 1904 (discuss. de la publ. de Benda).
- Verh. d. deutsch. path. Gesell. 1909 (discuss. de la publ. de Beitzke).

- Ueber die sog. Pseudoleukämie. Verh. d. deutsch. path. Gesell. 1912, p. 22.
- STEVENS. — Hodgkins disease (Lymphadenoma) or Lymphosarcoma? Glasgow med. Journ. 1904, n° 36, p. 1.
- STICKER und LÖWENSTEIN. — Uber Lymphosarkomatose, Lymphomatose und Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt. 1910, T. 55, fasc. 4.
- STOLL. — A case of Hodgkins disease with but slight enlargement of the superficial glands. Medic. Record 1905, Vol. 1, p. 773.
- SWAN. — Hodgkins disease. New-York med. Journ. 1905, n° 62, p. 533.
- SYMMERS, DOUGLAS. — Certain unusual lesions of the lymphatic apparatus including a description of primary Hodgkin's disease of the spleen and a case of gastrointestinal pseudoleukaemia. Arch. of Intern. Med. 1909, Vol. 4, p. 218.
- TAYLOR. — The chronic relapsing pyrexia of Hodgkins disease. Guys Hosp. Rep. 1906, Vol. 61, p. 1.
- TRAUTMANN. — Zwei weitere Fälle von sog. Drüsenfieber. Münch. med. Wochenschr. 1905, p. 1101.
- TSCHISTOWITSCH. — Uber Pseudoleukämie mit periodischem Fieber. Deutsche med. Wochenschr. 1907, n° 13, et Russky Wratsch 1906, n° 47.
- TSUNODA. — Virchows Archiv. T. CCIV, p. 265.
- TURK. — System der Lymphomatosen. Wien. klin. Wochenschr. 1903.
- VAQUEZ et RIBIERRE. — Lymphadénome atypique avec polynucléose. Bull. et Mém. de la soc. méd. des hôpit. de Paris 1900, T. 17, p. 1191.
- WARNECKE. — Uber die Hodgkinsche Krankheit. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1905, H. 14.
- WAETZOLD. — Pseudoleukämie oder chronische Miliartuberkulose. Zentralbl. f. klin. Med. 1890, n° 45, p. 809.
- WEBB. — An address of the pathology of Hodgkins disease. Brit. med. Journ. 1902, Vol. 2, p. 970.
- WEBER und LEDINGHAM. — Uber einen Fall von Lymphadenoma

(Hodgkinsche Krankheit) des Mediastinums, verbunden mit einer hochgradigen hypertrophischen Pulmonalosteoarthropathie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909, T. 96, p. 3 et 4.

WEBER, PARKES (F)). — The relations of tuberculosis to lymphadenoma. Lancet, 1904. Vol. 1, p. 927.

— Acute cases of Hodgkins disease and diagnosis, etc. St. Barthol. Hosp. Rep. 1908, Vol. 43, p. 81.

WEIL et CLERC. — De la lymphadénie lymphatique aleucémique. Soc. méd. d. hôpit. de Paris, 1902, p. 854.

WIDAL et LESNÉ. — Adénie avec éosinophilie. Soc. méd. d. hôpit. de Paris 1899, p. 696.

WITTHAUER. — Intermittierendes Fieber als Symptom eines Mediastinaltumors. München. med. Wochenschr. 1901, p. 224.

YAMASAKI. — Zur Kenntniss der Hodgkinschen Krankheit und ihres Uberganges in Sarkom. Zeitschr. f. Heilk. 1904, T. 25.

ZIEGLER (K.). — Die Hodgkinsche Krankheit. Iena 1911.

ZIELER (K.). — Ein Fall von Lupus pernio. Münch. med. Wochenschr. 1910, p. 2725.

ZUPPINGER. — Über die eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 1904, T. 59, p. 308.

